UNIVERSITATEA BABEŞ-BOLYAI DIN CLUJ-NAPOCA

GENETICA

COMPORTAMENTULUI UMAN

CURS
- SEMESTRUL I -

2012 - 2013

Informații generale

1.1. Date de identificare a cursului

Date de contact ale titularului de curs:	**Date de identificare curs şi contact tutori:**
Nume: Conf. Univ. Dr. Andrei C. Miu Birou:.Institutul de Psihologie, str. Republicii, nr. 37 Telefon: 0264-590967 Fax: 0264-590967 E-mail: andreimiu@psychology.ro Consultații: Luni, 13-15 (necesita programare prealabila prin email)	Numele cursului – Genetica comportamentului uman Codul cursului – PSY 1041 Anul, Semestrul – anul 1, sem. 1 Tipul cursului – Obligatoriu Număr credite – 6 credite Pagina web a cursului- http://www.psychology.ro Tutori – Drd. Julia Avram **GeneticaTutor@psychology.ro** Consultatii online: Marți 15-17 (geneticatutor@yahoo.com)

1.2. Condiționări şi cunoştințe prerechizite

Cursul de față condiționează parcurgerea şi promovarea cu succes a altor discipline din cadrul specializării *Psihologie,* precum *Psihologie Cognitivă, Psihologia Dezvoltării* sau *Introducere în neuroştiințe.* De asemenea, cunoştințele dobândite în cadrul cursurilor din anul I sporesc considerabil accesibilitatea temelor pe care vi le propunem. În totalitatea lor, aceste prerechizite vor fi foarte utile în rezolvarea lucrărilor de evaluare ce încheie fiecare modul şi, respectiv, în promovarea examenului de evaluare finală.

1.3. Descrierea cursului

Cursul familiarizează studentul cu noțiuni de genetică comportamentală şi moleculară, capitalizând asupra bazei genetice a cogniției, personalității şi unora dintre tulburările acestora.

1.4. Organizarea temelor în cadrul cursului

Cursul *Genetica comportamentului uman* include patru module de învățare. Cele patru module abordează pe larg teme legate legile mendeliene, boli mendeliene, structura ADN şi dogma centrală a biologiei celulare, baza genetică a cogniției şi personalității.

Nivelul de intelegere si, implicit, utilitatea informatiilor pe care le regăsiti in fiecare modul vor fi sensibil optimizate dacă, în timpul parcurgerii suportului de curs, veti consulta sursele bibliografice recomandate. De altfel, rezolvarea tuturor lucrărilor de verificare impune, cel puțin, parcurgerea referințelor obligatorii, menționate la finele fiecărui modul. În situația în care nu veți reuşi să accesați anumite materialele bibliografice, sunteti invitați să contactați tutorii disciplinei.

1.5. Formatul şi tipul activităților implicate de curs

Asa cum am mentionat mai sus prezentul suport de curs este structurat pe patru module. Parcurgerea acestora va presupune atât întâlniri față în față (consultatii), cât şi muncă individuală. Consultatiile, pentru care prezenta este facultativa, reprezinta un sprijin direct acordat dumneavoastra din partea titularului si a tutorilor. Pe durata acestora vom recurge la prezentari contrase ale informatiilor nucleare aferente fiecarui modul dar, mai cu seama, vă vom oferi, folosind mijloace auditive şi vizuale explicații alternative, răspunsuri directe la întrebările pe care ni le veți adresa. În ceea ce priveşte activitatea individuală, aceasta o veți gestiona dumneavoastra şi se va concretiza în parcurgera tuturor materilelor bibliografice obligatorii, rezolvarea lucrărilor de verificare şi a proiectului de semestru. Reperele de timp şi implicit perioadele în care veți rezolva fiecare activitate (lucrări de verificare, proiect etc) sunt monitorizate de către noi prin intermediul calendarului disciplinei. Modalitatea de notare

şi, respectiv, ponderea acestor activităţi obligatorii, în nota finala vă sunt precizate în secţiunea „politică de evaluare şi notare", precum şi în cadrul fiecărui modul.

Pe scurt, având în vedere particularităţile învăţământului la distanţă dar şi reglementările interne ale CFCID al UBB parcurgerea şi promovarea acestei discipline presupune antrenarea studenţilor în următoarele tipuri de activităţi:

a. consultaţii – pe parcursul semestrului vor fi organizate două întâlniri de consultaţii faţă în faţă; prezenţa la aceste întâlniri este facultativă;

b. realizarea unui proiect de semestru cu o temă anunţată cu cel puţin 30 de zile înaintea datei de depunere a acestuia.

c. forumul de discuţii/consultaţii on-line – acesta va fi monitorizat de echipa de tutori şi supervizat de titularul disciplinei.

1.6. Materiale bibliografice obligatorii

In suportul de curs, la finele fiecarui modul sunt precizate referinţele biblografice obligatorii. Bibliografia completă a cursului se regăseşte în Anexa A1. Sursele bibliografice au fost astfel stabilte încât să ofere posibilitatea adâncirii nivelului de analiză si, implicit, comprehensiunea fiecărei teme.

Dintre materialele recomandate ca bibliografie pentru acest curs atragem atenţia asupra volumelor citate în cele ce urmează, care constituie principalele resurse bibliografice:

Maximilian, C. (1982). ***Genetica Umană*****. Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti.**

Gavrilă, L., Dăbală, I. (1981). ***Descifrând Tainele Eredităţii*****. vol. I şi II. Ed. Dacia, Cluj-Napoca.**

Kerry L. Jang (2005). ***The behavioral genetics of psychopathology*****. Lawrence Erlbaum, New Jersey.**

Dincolo de aceste surse, la finalul fiecărui modul există o bibliografie minimală pe care studenţii o pot parcurge pentru a-şi completa cunoştinţele şi de la care pot porni în realizarea diferitelor teme de verificare obligatorii.

Toate lucrările menţionate la bibliografia obligatorie se regăsesc şi pot fi împrumutate de la Biblioteca Facultăţii de Psihologie din cadrul Bibliotecii Centrale „Lucian Blaga".

1.7. Materiale şi instrumente necesare pentru curs

Optimizarea secvenţelor de formare reclama accesul studentilor la urmatoarele resurse:

- calculator conectat la internet (pentru a putea accesa bazele de date si resursele electronice suplimentare dar şi pentru a putea participa la secventele de formare interactivă on line)
- imprimantă (pentru tiparirea materialelor suport sau a temelor redactate)
- acces la resursele bibliografice (ex: abonament la Biblioteca Centrală „Lucian Blaga")
- acces la echipamente de fotocopiere

1.8. Calendar al cursului

Pe parcursul semestrului I, în care se studiaza disciplina de faţă, sunt programate 2 întâlniri faţă în faţă (consultaţii) cu toţi studenţii; ele sunt destinate solutionarii, nemediate, a oricaror nelamuriri de continut sau a celor privind sarcinile individuale. Pentru prima întâlnire se recomandă lectura atentă a primelor două module; la cea de a doua întâlnire se discuta ultimele două module si se realizeaza o secventa recapitulativa pentru pregatirea examenului final. De asemenea, in cadrul celor doua intalniri studentii au posibilitatea de solicita titularului si/sau tutorilor sprijin pentru rezolvarea anumitor lucrari de autoverificare sau a proiectului de semestru, in cazul in care nu au reusit singuri. Pentru a valorifica maximal timpul alocat celor doua intalniri studenţii sunt atenţionaţi asupra necesităţii suplimentării lecturii din suportul de curs cu parcurgerea obligatorie a cel putin a uneia dintre sursele bibliografice de referinta. Datele celor doua întâlniri sunt trecute în calendarul disciplinei, aflat la sfârşitul acestui syllabus.

1.9. Politica de evaluare şi notare

Evaluarea finala se va realiza pe bază unui examen scris desfasurat in sesiunea de la finele semestrului I. Nota finală se compune din: a. punctajul obtinut la acest examen în proporție de 70% (7 puncte) b. evaluarea proiectului de semestru 30% (3 puncte).

Condițiile, **simultane,** pentru **promovarea** examenului la disciplina *Genetica comportamentului uman* sunt:

- **minim 3,50 puncte** la examenul scris
- **minim 5 puncte** din nota finală (punctaj reunit: examen şi proiect)

Evaluarea proiectelor se va face imediat după preluare, iar afişarea pe site a notelor acordate se va realiza la cel mult 2 săptămâni de la data primirii lucrării. Daca studentul considera ca activitatea sa a fost subapreciata de catre evaluatori atunci poate solicita feedback suplimentar prin contactarea tutorilor prin email.

1.10. Elemente de deontologie academica

Se vor avea în vedere următoarele detalii de natură organizatorică:

- Orice material elaborat de catre studenti pe parcursul activităților va face dovada originalitatii. Studentii ale căror lucrări se dovedesc a fi plagiate nu vor fi acceptati la examinarea finala.
- Orice tentativă de fraudă sau fraudă depistată va fi sancționată prin acordarea notei minime sau, in anumite conditii, prin exmatriculare.
- Rezultatele finale vor fi puse la dispoziția studentilor prin afisaj electronic.
- Contestațiile pot fi adresate în maxim 24 de ore de la afişarea rezultatelor iar solutionarea lor nu va depasi 48 de ore de la momentul depunerii.

1.11. Studenți cu nevoi speciale:

Titularul cursului si echipa de tutori îşi exprima disponibilitatea, în limita constrangerilor tehnice si de timp, de a adapta conținutul şi metodelor de transmitere a informațiilor precum şi modalitățile de evaluare (examen oral, examen on line etc) în funcție de tipul dizabilității cursantului. Altfel spus, avem în vedere, ca o prioritate, facilitarea accesului egal al tuturor cursanților la activitățile didactice si de evaluare.

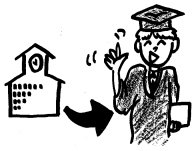
1.12. Strategii de studiu recomandate:

Date fiind caracteristicile învățământului la distanță, se recomandă studenților o planificare foarte riguroasa a secvențelor de studiu individual, coroborată cu secvențe de dialog, mediate de rețeaua net, cu tutorii si respectiv titularul de disciplina. Lectura fiecărui modul şi rezolvarea la timp a lucrărilor de evaluare garantează nivele înalte de înțelegere a conținutului tematic şi totodată sporesc şansele promovării cu succes a acestei discipline.

Modulul1

LEGILE MENDELIENE ALE EREDITĂȚII

Scopul modulului: Familiarizarea studentului cu legile mendeliene ale eredității.
Obiectivele modulului:
La finalul acestui modul, cursanții trebuie:



- Să poată prezenta legile mendeliene ale eredității.
- Să poată descrie ereditatea legată de sex
- Să poată dea exemple de boli mendeliene

Structura logică a capitolului
Sunt prezentate experimentele lui Mendel şi explicate legile derivate din acestea. Sunt definite şi exemplificate mai apoi transmiterea autozomal dominantă şi recesivă. Este definită ereditatea legată de sex.

1. LEGILE MENDELIENE ALE EREDITĂȚII

Transmiterea caracterelor ereditare de la părinți la copii a fost remaracată din cele mai vechi timpuri, dar explicațiile date similitudinii familiale şi încercările de a stabili legile eredității au cunoscut numeroase eşecuri. Ele erau generate de ipoteza greşită a "amestecării caracterelor ereditare" după care, descendenții prezintă un amestec al caracterelor parentale pierzânduşi identitatea şi nu se vor mai regăsi ca atare în generațiile următoare.

Pe baza unor cercetări experimentale, de mare finețe şi precizie, Gr. Mendel a demonstrat (1865) că la urmaşi nu se produce nici un amestec al caracterelor parentale; unele nu se exprimă în prima generație filială dar pot apărea neschimbate ulterior.

Gregor Mendel (1822-1884) a studiat ştiințele naturii la Viena, fiind apoi profesor de ştiințele naturii şi matematici la liceul din Brno–Cehia. Totodată a fost călugăr augustin la mănăstirea din Brno, în curtea căreia a realizat celebrele sale experiențe de hibridare la mazăre. Mazărea s-a dovedit a fi un obiect ideal de studiu al eredității deoarece se reproduce prin autopolenizare, este autogamă, ceea ce face ca, în absența mutațiilor, să-şi păstreze constantă structura genetică, puritatea şi constanța caracterelor de-a lungul generațiilor. De asemenea, la mazăre se poate realiza şi polenizarea artificială a florilor castrate prin detaşarea staminelor, polenul fiind prelevat cu o pensulă de la o altă floare de mazăre. Dacă polenizarea artificială a florilor se realizează cu polen de la o plantă care aparține altui soi, se efectuează o **hibridare**. Prin hibridare se înțelege orice încrucişare dintre două organisme care se deosebesc printr-una (monohibridare), două (dihibridare) sau mai multe perechi de caractere (polihibridare). Rezultatul unei hibridări este **hibridul**, acesta având o constituție genetică impură sau heterozigotă, la care au contribuit cei doi genitori diferiți din punct de vedere al structurii genetice şi a aspectului exterior.

Înainte de Mendel, cea mai mare parte a cercetării asupra transmiterii ereditare era dominată de încrucişarea plantelor aparținând diferitelor specii. Descendenții acestor încrucişări erau în mod obişnuit sterili, ceea ce însemna că generațiile următoare nu se puteau studia.

Mendel a încrucişat diferite varietăți de mazăre, începând să lucreze cu 34 de soiuri de mazăre, pe care, timp de doi ani, le-a cultivat spre a verifica dacă însuşirile lor se mențin constante. Dintre acestea, Mendel a ales 22 de soiuri ce se dovediseră a avea caractere distincte şi constante. El a studiat şapte trăsături calitative a plantelor de mazăre la care a

constatat existența de caractere perechi, contrastante, care ulterior s-au numit caractere alelomorfe: plante înalte/pitice, bob neted/zbârcit, bob galben/verde, flori axilare/terminale, cotiledoane galbene/verzi, păstăi verzi/galbene, flori purpurii/albe. Toate varietățile erau linii pure, adică plante ce prezintă caractere constante în descendență când se încrucişează cu plante de acelaşi tip.

1.1. Prima lege a eredității formulată de Mendel

În cadrul unei experiențe, Mendel a încrucişat linii pure de plante care produceau bob neted cu plante ce formau boabe zbârcite obținând în prima generație hibridă, desemnată F_1 de plante hibride, la care s-a manifestat doar caracterul de bob neted. Mendel l-a denumit caracter **dominant**, iar pe cel de bob zbârcit, care nu a apărut la plantele din F_1, l-a numit caracter **recesiv** (ceea ce infirma teoria tradițională din vremea lui, a amestecului caracterelor ereditare la descendenți).

Pentru a obține cea de a doua generație – F_2, Mendel a lăsat plantele hibride din F_1 să se autopolenizeze, mazărea fiind autogamă. Din 7234 semințe obținute în generația F_2, 5474 aveau boabe netede iar 1850 boabe zbârcite. Adică, ¾ dintre descendenți aveau boabe netede şi ¼ boabe zbârcite. Apariția în F_2, din plantele hibride a generației F_1 cu bob neted, atât boabe netede, cât şi boabe zbârcite s-a numit **segregare** sau disjuncție. Analiza altor experiențe de monohibridare a relevat apariția unui raport similar de segregare, 3:1; soi cu flori roşii x soi cu flori albe – 705:224 (3,01:0,99); soi cu port înalt x soi cu port pitic – 2,96: 1,04 etc. Generalizând, raportul de segregare în F_2 este de 3 dominant la 1 recesiv, adică, în fiecare din cele 7 cazuri, una din cele două forme a fiecărei trăsături a dominat complet pe cealaltă în prima generație (de exemplu caracterul neted domina pe cel zbârcit, tulpina înaltă pe cea scurtă); dar în generația a doua aproximativ ¼ din descendenți au avut forma recesivă.

Din cele rezultate Mendel a făcut un număr de deducții pe care le redăm mai jos formulate în limbajul contemporan:

1. Anumite trăsături, cum ar fi forma semințelor, sunt controlate de un singur determinant ereditar: o genă. Chiar dacă o plantă de mazăre are mii de gene diferite care conlucrează să dea naştere unui astfel de organism complicat, anumite proprietăți deosebite pot fiecare în parte să fie sub controlul primar a unei singure gene.

2. Genele pot exista în forme alternative, numite **alele** (din greacă, însemnând "forme alternative") care, acum, ştim că diferă în structura ADN-ului lor, fiind o variantă a scevenței ADN a genei respective, ceea ce constituie baza ereditară a diversității biologice. O alelă a unei gene este o variantă a secvenței ADN a acestei gene. De pildă, sunt două alele a genei care controlează forma semințelor la mazăre: una, **S** (desemnată cu majusculă pentru că este dominantă, scrisă cu literă cursivă ca toate simbolurile pentru gene şi alele), dă naştere la forma netedă, în timp ce cealaltă **s** (desemnată cu litere minuscule pentru că reprezintă caracterul recesiv), determină forma zbârcită. Alte gene pot avea, mai mult de două alele, făcând posibilă o diversitate şi mai mare de forme în cadrul trăsăturii pe care o guvernează.

3. Fiecare individ are două copii a fiecărei gene (o pereche de gene), câte una de la fiecare părinte pentru un caracter elementar. Cele două gene ocupă aceeaşi poziție în cromozom, acelaşi **locus**. Astfel, în cei doi cromozomi omologi, unul matern şi unul patern, pe acelaşi locus se găsesc gene care controlează acelaşi caracter.

Genele situate pe acelaşi locus au fost numite **alele**, gene omoloage, iar în sens larg, alelele sunt forme alternative ale unei gene date. Pe un locus se pot găsi, într-o populație mai multe alele, uneori zeci, ca rezultat al mutațiilor succesive ale unei gene inițiale, de exemplu, gena care controlează deficiența G-6PD (favismul) prezintă peste 400 de alele în populațiile mediteraniene. Când cele două gene de pe cei doi cromozomi omologi sunt identice (**SS**, **ss**), individul este **homozigot** pentru gena dată. Când alelele sunt diferite (**Ss**), individul este **heterozigot**.

O genă se poate manifesta fenotipic în formă heterozigotă şi/sau homozigotă. Gena care se exprimă fenotipic şi în stare heterozigotă şi în stare homozigotă (**Ss**, **SS**) se numeşte

dominantă. Gena care se manifestă numai în formă homozigotă se numeşte **recesivă** (**ss**). Putem spune la fel de bine că alela **S** este dominantă faţă de alela **s**.

Structura genetică a unui locus (**SS**, **Ss** sau **ss**) a fost numită **genotip**. În alt sens, genotipul reprezintă totalitatea materialului genetic al unei celule sau organism.

Caracteristicile observabile controlate de o genă constituie **fenotipul**: fenotipul genotipurilor **SS** sau **Ss** este forma netedă a semințelor, iar fenotipul genotipului **ss** este forma zbârcită a semințelor.

Fenotipul este expresia, manifestarea unei anumite structuri genetice în condiții particulare de mediu, manifestare care apare în urma interacțiunii genotip-mediu. Problema fundamentală a eredității în ştiințele comportamentului este gradul în care diferențele în genotip explică diferențele ce apar în fenotip, diferențe observate printre indivizi.

4. La formarea gameților (a celulelor sexuale), în timpul diviziunii meiotice, alelele fiecărei perechi de gene (de exemplu **Ss**) se separă (sau segregă) în gameți diferiți astfel că jumătate din celulele sexuale poartă o alelă a perechii de gene (**S**), iar cealaltă jumătate a celulelor sexuale prezintă cealaltă alelă a perechii considerate (**s**). Această ipoteză a lui Mendel s-a dovedit a fi exactă atunci când, mai târziu, s-a studiat comportamentul cromozomilor în meioză, suportul fizic-citologic al factorilor ereditari.

În procesul de fecundație are loc unirea pe bază de hazard sau de probabilitate a gameților de sex opus, ceea ce înseamnă că un gamet de un anumit sex are şanse egale de a se uni cu oricare dintre gameții de sex opus (dar, în momentul unirii sale cu un gamet de sex opus este anulată orice posibilitate de a se uni cu un alt gamet de sex opus).

Considerând aceste premize, iată cum se poate reda schema monohibridării la mazăre, dintre soiul de mazăre cu boabe netede (**SS**) şi cel zbârcit (**ss**) (fig. 1.1.).

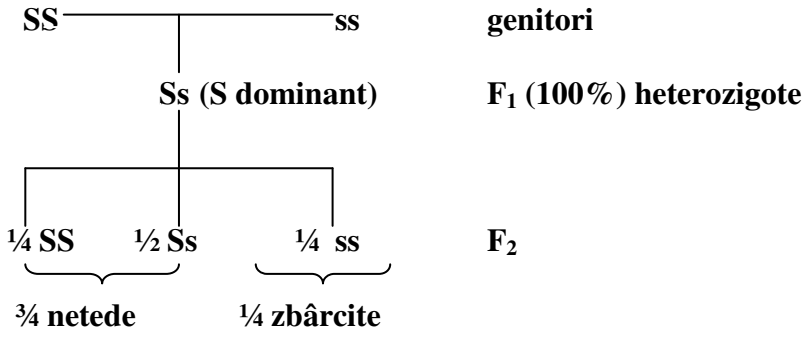


Fig. 1.1. Schema experienței de monohibridare

Segregarea în F_2 în raport de ¾ **S**: ¼ **s** este, aşadar, consecința, pe de o parte, a segregării factorilor ereditari la formarea gameților în meioză, iar pe de altă parte, a unirii gameților de sex opus pe bază de hazard (probabilistic) în procesul de fecundație.

Din aceasta din urmă deducție, care-şi asumă pe toate celelalte, şi care în general este numită prima lege a lui Mendel, **legea segregării** după care, caracterele recesive care sunt mascate la hibrizii din F_1, rezultați din încrucişarea a două linii pure, reapar în F_2 într-o proporție specifică de 3 dominant la 1 recesiv datorită segregării. Ceea ce înseamnă în termeni umani că, din cele două alele a unei perechi de gene ale părinților, avem o şansă egală să moştenim câte una dintre ele de la fiecare părinte.

În unele lucrări de genetică, "principiul uniformității hibrizilor din prima generație" şi "principiul segregării", principii ale eredității stabilite de Mendel sunt redate sub denumirea de legea purității gameților, conform căreia gameții conțin doar un singur factor ereditar (câte o alelă) din perechile de gene ale organismului considerat.

Comparând comportamentul cromozomilor în meioză şi comportamentul factorilor ereditari mendelieni (genă, termen introdus de Johannsen în 1909 ca sinonim pentru factorii ereditari) se constată existența unui paralelism clar: cromozomii există sub formă de perechi, factorii ereditari se află sub formă de pereche. Cromozomii pereche sunt cromozomi omologi

ce provin unul de la mamă, celălalt, de la tată. Tot astfel, factorii ereditari din orice pereche considerată, provin unul de la genitorul matern, celălalt, de la genitorul patern. Factorii ereditari, genele se află sub formă de alele (pereche) sau "forme alternative a genelor". Plantele au într-adevăr gene diferite, cum ar fi "gene pentru culoarea florilor", "gene pentru forma semințelor", etc. Fiecare dintre aceste gene codifică o proteină complet diferită care controlează o anumită proprietate. În contrast cu această aserțiune, ceea ce explică culorile diferite a florilor lui Mendel sunt variații în "gena pentru culoarea florii", adică a alelelor, astfel că o varietate a acestei gene (alela **P** care determină culoarea purpurie a florii) codifică o proteină care este puțin diferită de cea codificată de o altă varietate (alela **p** pentru culoarea albă a florii). Diferențele umane moştenite sunt în mod asemănător produse prin **formele alternative** a genelor, adică alelele.

Formulând într-un alt fel, ceea ce deosebeşte două persoane nu sunt gene diferite, pentru că toate ființele umane au aceleaşi gene în fiecare locus. În schimb ceea ce ne distinge din punct de vedere genetic este faptul că fiecare dintre noi am moştenit o mulțime de **alele diferite**. Astfel, diferența dintre cuvântul "genă" şi cuvântul "alelă" este hotărâtor.

Ereditatea monogenică sau a trăsăturilor mendeliene, poate explica două tulburări genetice foarte diferite, una cu un model de transmitere dominant (boala Huntington) iar cealaltă recesiv (fenilcetonuria).

1.2. Boala Huntington

Boala sau coreea Huntington (HD) debutează cu modificări de personalitate, slăbirea memoriei şi mişcării involuntare şi neregulate (dansul Sf. Vitus). În mod caracteristic afectează persoanele la o vârstă mijlocie şi după 15-20 de ani, duce la pierderea completă a controlului motor şi a funcției intelectuale prin distrugerea celulelor nervoase din regiunile creierului implicate în controlul mişcării şi a proceselor de gândire. Nu s-a găsit până în prezent un remediu să oprească sau să întârzie acest declin inexorabil. Această boală l-a răpus pe faimosul cântăreț folk Woody Guthrie din perioada depresiunii economice. Deşi afectează 1 din 20.000 de indivizi, un sfert de milion de oameni din toată lumea până la urmă vor manifesta boala Huntington.

Indivizii profund tulburați au un părinte care a suferit de această boală, şi aproximativ jumătate din copiii unui părinte afectat dezvoltă boala (fig. 1.2.).

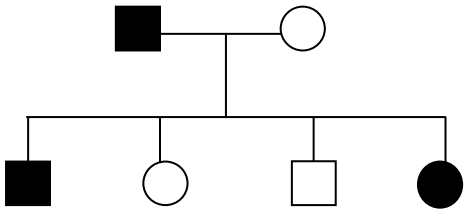


Fig.1.2. Pedigriul bolii Huntington. Indivizii HD au un părinte cu HD. Aproximativ 50% din descendenții unui părinte HD vor fi afectați (simbolurile negre).

Boala se caracterizează prin tulburări ale mişcărilor care devin bruşte şi sacadate (dansul sf. Vitus), spasme ale feței şi a membrelor, mersul devine şovăielnic cu progresarea bolii ajungând în căruciorul cu rotile.

Vorbirea, la început este dificilă apoi incomprehensibilă şi în final imposibilă din cauza distorsionării expresiilor faciale care devin groteşti.

Modificările intelectuale includ deteriorarea memoriei, o perioadă redusă de concentrare, iritabilitate şi depresie, comportament agresiv şi chiar abuz de alcool. Apoi, are loc o deteriorare gradată şi inexorabilă a tuturor funcțiilor mintale, ducând în cele din urmă la o incapacitate totală şi demență.

Această boală neurodegenerativă este mai severă dacă alela mutantă (H) este moştenită de la tată. Cu cât expansiunile tripletului CAG sunt mai lungi (peste 45 de repetiții) cu atât declanşarea bolii este mai timpurie şi simptomele mai severe.

Frecvența bolii este de 1:20.000; în unele zone cum ar fi Tasmania şi Lacul Maracaibo (Venezuela), frecvența este mai mare. Gena care cauzează coreea Huntington este localizată pe brațul scurt al cromozomului 4 adică 4p16 (Gusella, 1993).

Figura 1.3. arată cum legea lui Mendel explică moştenirea bolii Huntington. HD este cauzată de o alelă dominantă. Indivizii afectați au o alelă dominantă (**H**) şi una recesivă (**h**). Este foarte rar ca un individ HD să aibă două alele **H**, o stare în care ambii lui părinți ar trebui să aibă HD. Indivizii neafectați au două alele normale.

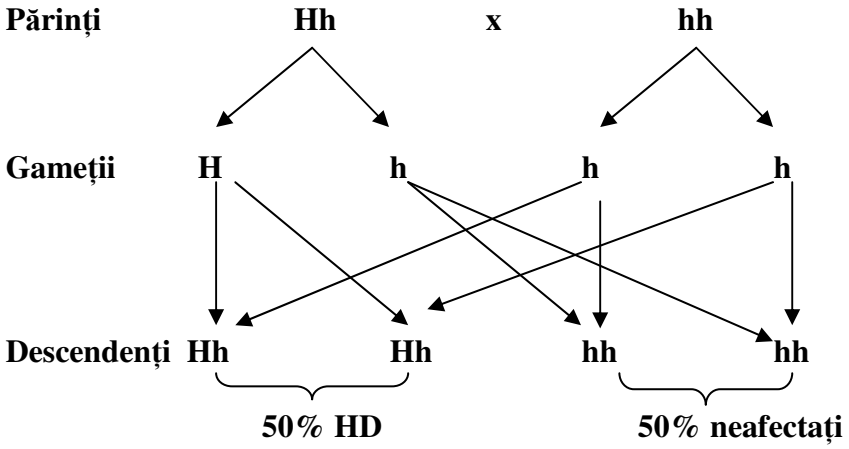


Fig. 1.3. Boala Huntington se datorează unei singure gene cu o alelă dominantă pentru HD. H reprezintă alela dominantă a HD iar h este alela normală recesivă. Gameții sunt celule sexuale (ovule şi spermatozoizi) şi fiecare poartă doar o alelă. Riscul HD la descendenți este de 50%.

Aşa cum rezultă din fig. 1.3., părintele cu HD a cărui genotip este **Hh** produce gameți (ovule sau spermatozoizi) atât cu alela **H** cât şi cu alela **h**. Gameții părintelui neafectat (**hh**) toți au o alelă **h**. Cele patru combinații posibile ale acestor gameți de la mamă şi de la tată sunt redate în partea de jos a figurii şi reprezintă genotipurile descendenților. Copiii vor moşteni întotdeauna alela normală **h** de la părintele neafectat, dar ei au un risc de 50% de a moşteni alela **H** de la părintele HD. Acest model de transmitere ereditară explică de ce indivizii HD au întotdeauna un părinte cu HD şi dece 50% din descendenții unui părinte HD dezvoltă boala.

Dece această stare letală persistă în populație? Dacă HD s-ar declanşa timpuriu în viață, indivizii HD n-ar trăi până la vârsta reproducerii. Într-o generație, boala Huntington n-ar mai exista pentru că orice individ cu HD n-ar supraviețui o perioadă suficient de lungă ca să aibă descendenți. Alela dominantă pentru HD este menținută de la o generație la alta pentru că efectul ei letal este exprimat doar după anii reproducerii.

O trăsătură deosebită de traumatizantă a HD este că descendenții părinților cu HD ştiu că au un risc de 50% de a dezvolta boala şi de a transmite gena HD. În 1983, markerii ADN au demonstrat că gena pentru HD este localizată pe un anumit cromozom. Aşa cum se va vedea într-un alt capitol, materialul genetic este de natură chimică, fiind alcătuit dintr-o multitudine de nucleotide dispuse linear. Molecula de bază este ADN. Funcția unei gene este determinată de **secvența** (succesiunea lineară) nucleotidelor din ADN. Anumite secvențe specifice a ADN pot fi detectate prin metode analitice speciale, şi aceste secvențe pot servi ca "markeri" în analizele genetice. Folosind aceste metode, în 1993 cercetătorii au găsit gena HD pe cromozomul 4 (în 4 p 16). Gena are lungimea de 210 Kb (kilobază = o mie de nucleotide) şi codifică proteina numită huntingtina a cărei funcție este necunoscută. Defectul molecular constă în amplificarea codonului **CAG** din primul exon ce codifică acidul glutamic. La persoanele sănătoase, gena conține 10-15 secvențe ale codonului **CAG** iar la bolnavii cu coreea Huntington acest codon se repetă de 39 până la 100 ori. Acum este posibil

să se determine cu certitudine dacă o persoană are gena mutantă HD, la fel şi diagnosticul prenatal, prin analiza ADN-ului.

Transmiterea dominantă autozomală prezintă următoarele particularităţi:

- un caracter normal sau patologic este dominant atunci când se manifestă fenotipic la heterozigoţi. Aceştia posedă atât gena normală (**a**) cât şi alela mutantă (**A**). Fiecare persoană afectată autozomal dominant are, de obicei, un părinte afectat.

- mutaţia poate fi transmisă de oricare dintre părinţi. Nu are importanţă, de pildă, dacă tatăl este **Aa** şi mama **aa** sau invers; riscul recurenţei oscilează între 50 şi 100%;

- ambele sexe sunt la fel de frecvent afectate;

- moştenirea genei anormale se face de la un singur părinte. Această particularitate a transmiterii dominante este net deosebită de transmiterea recesivă;

- examinarea pedigrielor relevă un model de transmitere verticală: copiii afectaţi au un părinte afectat realizându-se o continuitate în succesiunea de generaţii. Această continuitate nu este un criteriu absolut. Uneori gena anormală este prezentă (**Aa**) dar nu se exprimă fenotipic datorită unor condiţii particulare (genetice sau de mediu) specifice persoanei, ea se va transmite însă la urmaşi, care pot fi afectaţi, întrucât la aceştia gena se manifestă. Deşi se realizează un salt peste o generaţie este totuşi o transmitere dominantă însă neregulată, deoarece gena are o penetranţă redusă (incompletă).

- interpretarea arborilor genealogici este adesea complicată datorită variaţilor în expresivitatea genei mutante cum ar fi non-penetraţia, a acţiunii modificatoare a altor gene din genom, a amprentei genomice, precum şi a factorilor de mediu.

Exemple de afecţiuni cu transmitere dominantă sunt: ectrodactilia, polidactilia, sindactilia, brahidactilia, prognatismul, acondroplazia, sindromul Marfan, osteogeneza imperfectă, etc. Din cele aproximativ 6000 de boli monogenice cunoscute până în prezent aproximativ 3800 sunt autozomal dominante.

1.3. Fenilcetonuria

Legea lui Mendel explică de asemenea moştenirea fenilcetonuriei (PKU). Spre deosebire de HD, PKU este cauzată de o alelă recesivă. Ca descendenţii să fie afectaţi, ei trebuie să moştenească două copii ale alelei recesive. Descendenţii cu o singură copie a alelei sunt neafectaţi de tulburare, dar ei sunt **purtători**, pentru că ei poartă alela şi o pot transmite copiilor lor. Fugura 4 ilustrează moştenirea PKU de la doi părinţi neafectaţi dar purtători. Fiecare părinte are o alelă pentru PKU şi una normală. Copiii au un risc de 50% de a moşteni alela PKU de la un părinte şi 50% de la celălalt părinte. Riscul de a se întâmpla ambele evenimente este de 25% (fig. 1.4).

Acest model de moştenire explică de ce părinţi neafectaţi au copii cu PKU şi riscul PKU la descendenţi este teoretic de 25% când ambii părinţi sunt purtători. Pentru PKU şi alte tulburări recesive, identificarea genelor face posibilă stabilirea dacă părinţii potenţiali sunt purtători şi dacă o anumită sarcină implică un fetus afectat. De fapt, toţi noii născuţi în cele mai multe ţări sunt examinaţi pentru eventualul nivel crescut al fenilalaninei, pentru că un diagnostic timpuriu poate preveni retardarea mentală printr-o dietă scăzută în acest aminoacid. Retardarea mentală se datorează demielinizării terminaţiilor axonice. Acidul fenilpiruvic rezultat PKU, împiedecă mielinizarea axonilor, afectând neuronii din lobul frontal. Mielinizarea se termină la 6-7 ani. Până la această vârstă, dacă testele sunt pozitive se administrează un regim special (carne albă).

Figura 1.4. arată de asemenea că 50% dintre copii născuţi din părinţi purtători sunt probabil şi ei purtători iar 25% vor moşteni alela normală de la cei doi părinţi. Dacă se înţelege cum se moşteneşte o trăsătură recesivă cum ar fi PKU atunci se poate calcula riscul pentru această tulburare la descendenţi dacă unul dintre părinţi are PKU iar celălalt este purtător. Riscul este de 50%.

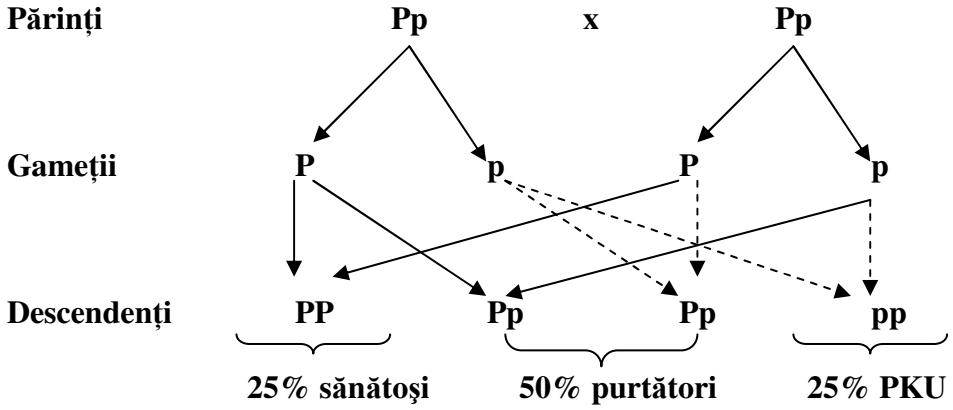


Fig. 1.4. PKU este moştenită ca o singură genă. Alela care cauzează PKU este recesivă. P reprezintă alela normală dominantă, iar p este alela recesivă pentru PKU. Părinții sunt purtători iar riscul descendenților de a fi afectați este de 25%.

Trăsăturile recesive cum este PKU se manifestă mai des la descendenții a căror părinți sunt înrudiți genetic. Cu toate că PKU este o boală rară (1 la 10.000), aproximativ 1 la 50 de indivizi sunt purtătorii unei alele ale PKU. Dacă un individ este "purtător" al PKU, şansa de a se căsători cu o persoană care este de asemenea "purtătoare" este de 2%. Dacă acest individ se căsătoreşte cu cineva înrudit genetic, alela PKU trebuie că-i în familia peroanei de mai sus, astfel că riscul este mult mai mare decât 2% ca soția lui să fie de asemenea purtătoare a alelei PKU.

Este foarte probabil ca noi toți să fim purtătorii a cel puțin unei gene recesive dăunătoare de un anumit tip. Cu toate acestea riscul ca soțiile noastre să fie de asemenea purtătoare pentru aceeaşi tulburare este mic în afară de cazul când am fi înrudiți genetic. Copiii rezultați din căsătorii între veri primari au în general o performanță mai slabă decât grupul de control. Riscul retardului mintal este de trei ori mai mare decât la indivizii neînrudiți. Copiii mariajelor între veri primari dublii (copiii a doi frați căsătoriți cu o altă pereche de frați) au performanțe şi mai slabe. În contrast cu aceasta, aproximativ jumătate din copiii născuți din relații incestuoase dintre tată şi fiică prezintă grave anormalități genetice cuprinzând adesea moartea în copilărie sau retardare mentală. Acest model de moştenire explică de ce cele mai grave tulburări sunt cele recesive; alelele recesive se transmit de către purtători care nu manifestă tulburarea. În acest fel, alelele recesive scapă identificării.

Trebuie de menționat că sunt şi excepții legate chiar de moştenirea unei tulburări cauzate de o singură genă cum este PKU. O nouă mutație a PKU, de exemplu, poate ieşi la iveală în indivizi fără antecedente familiale. De fapt, anumite tulburări monogenice sunt în mare măsură cauzate de mutații. În plus, vârsta declanşării poate varia pentru tulburările cauzate de o singură genă, cum este cazul în HD. Gradul de expresivitate a tulburării de asemenea poate diferi.

IQ la fenilcetonurici este de aproximativ 30 dar la copiii cărora li s-a administrat o dietă săracă în fenilalanină (carne albă), imediat după naştere, au avut o inteligență normală, cu un IQ situat între 80-90. Recent, s-a constatat că heterozigoții au un IQ mai scăzut decât cei normali, având o capacitate mai scăzută de a transforma fenilalanina în tirozină.

Transmiterea recesivă autozomală prezintă mai multe particularități:

- o mutație recesivă se manifestă fenotipic doar în formă homozigotă (**a/a**), întrucât în starea heterozigotă (**A/a**) efectul genei recesive este "mascat" de efectul dominant al alelei

sale normale. De aceea, în mod obişniut, homozigoţii provin din părinţi clinic normali şi, evident, hetrozigoţii primind câte o genă mutantă de la fiecare din părinţi. Astfel, în cazul afecţiunii lor recesive, spre deosebire de cele dominante, **moştenirea se face prin ambii părinţi**.

- dacă **A** reprezintă simbolul alelei normale şi **a** este simbolul mutaţiei recesive, atunci 25% dintre descendenţii părinţilor heterozigoţi sunt homozigoţi normali (**A/A**), 50% sunt heterozigoţi (**A/a**) şi 25% homozigoţi anormali. Raportul este de 1:2:1. Cu alte civinte, orice cuplu heterozigot are un risc de ¼ de a avea un copil homozigot pentru o mutaţie specifică.

- raportul 3:1 are o valoare mai curând teoretică. Riscul unui cuplu de indivizi normali dar heterozigoţi de a avea un copil afectat (**a/a**) este de ¼ la fiecare sarcină.

- bolile autozomal recesive se transmit discontinuu, pe "orizontală", prin aceea că indivizii afectaţi tind să fie limitaţi la o singură generaţie (fraţi-surori) fără ca afecţiunea să fie reprezentată în generaţia precedentă sau succesoare.

- căsătoriile consangvine sub raport strict genetic, au drept rezultat o creştere a homozigoţiei, fiind direct proporţională cu gradul de rudenie. Numeroase boli ereditare, condiţionate de mutaţii recesive rare, se întâlnesc mult mai frecvent printre copiii rezultaţi din uniuni consangvine decât printre cei rezultaţi din părinţi neînrudiţi. Bolile autozomal recesive sunt mai rare şi mult mai grave decât cele autozomal dominante. Se cunosc aproximativ 1700 boli autozomal recesive, iar în circa 15% a fost identificat defectul biochimic, deficienţe de proteine. Frecvenţa unor boli autozomal recesive este asociată cu anumite grupuri etnice:

- β-talasemia este mai frecventă printre mediteranieni (în Italia frecvenţa purtătorilor este de 10%), negri, indieni, chinezi în raport cu alte populaţii;

- siclemia este frecventă la negri africani, la mediteranieni, la indieni;

- boala Tay-Sachs, boala Gaucher, sindromul Bloom, dizautonomia sunt mai frecvente la evreii Ashkenazi;

- sindromul adrenogenital este mai frecvent la eschimoşi;

- fibroza chistică a pancreasului este mai frecventă la caucazieni.

1.4. A doua lege a eredităţii formulată de Mendel

După experimentul lui iniţial cu o singură trăsătură, Mendel şi-a propus să urmărească modul cum are loc transmiterea simultană a două trăsături, formarea seminţelor şi culoarea lor. El a încrucişat un soi de mazăre cu bob neted şi de culoare galbenă (caractere dominante) cu un soi de mazăre cu bob zbârcit şi de culoare verde (caractere recesive). În F_1 a rezultat o populaţie de plante hibride, dublu-heterozigote, fenotipic exprimându-se doar caracterele dominante neted-galben, rezultat prevăzut de astfel, din experienţele lui anterioare. Esenţa experimentului era să afle ce se întâmplă în următoarea generaţie, când, prin autopolenizarea plantelor dublu-heterozigote din F_1 obţine generaţia F_2. Segregarea în F_2 prezintă un caracter mai complex, pe lângă plante asemănătoare genotipurilor, cu bob neted şi de culoare galbenă respectiv bob zbârcit şi verde apar şi două categorii de plante care prezintă noi combinaţii de caractere: bob neted şi verde, respectiv bob zbârcit şi galben în proporţie de 9/16 plante cu bob neted şi galben; 3/16 plante cu bob neted şi verde; 3/16 plante cu bob zbârcit şi galben şi 1/16 plante cu bob zbârcit şi verde. Din aceste rezultate Mendel a tras concluzia că gena pentru forma seminţei se comportă independent de cea a genei pentru culoare, adică cele două alele pentru forma seminţei se pot combina liber cu cele două alele pentru culoarea seminţei. Pe baza analizei raportului de segregare din F_2, în cadrul experienţei de hibridare, ca şi pe baza abordării statistice, Mendel a enunţat cea de a doua lege a eredităţii, numită **legea segregării independente a perechilor de factori ereditari.**

Mai important pentru noi privind legea a II-a a lui Mendel sunt excepţiile sale. Acum se ştie că genele nu plutesc peste tot în celulele reproducătoare sau în celulele somatice. Ele sunt situate pe cromozomi, în poziţii numite **loci** (singular, **locus**, din latină însemnând "poziţie"). Ovulele conţin câte un cromozom din fiecare pereche a setului de cromozomi materni iar spermatozoizii conţin şi ei doar câte unul din perechile setului patern. Un ovul

fecundat de către un spermatozoid are în întregime complementul cromozomial, care, la oameni, este de 23 perechi de cromozomi.

Când Mendel a studiat moştenirea a două trăsături (**A** şi **B**) el a încrucişat plante, **linii pure** care au manifestat caractere dominante atât pentru **A** cât şi pentru **B**, cu părinţi care manifestau forme recesive pentru **A** şi **B**. În generaţia a doua (F_2) a constatat existenţa a patru tipuri posibile de descendenţi: dominant pentru **A** şi **B**, dominant pentru **A** şi recesiv pentru **B**, recesiv pentru **A** şi dominant pentru **B** şi recesiv pentru **A** şi **B**. Frecvenţele celor patru tipuri de descendenţi (9:3:3:1) este consecinţa manifestării concomitente a două perechi de factori ereditari care prezintă o segregare, o transmitere independentă una faţă de cealaltă (**A** faţă de **B**).

Disjuncţia independentă a perechilor de factori ereditari **Aa** şi **Bb** poate avea loc deoarece perechea **Aa** şi perechea **Bb** sunt plasate pe perechi diferite de cromozomi. Cu toate acestea, legea lui Mendel este încălcată, atunci când genele pentru două trăsături sunt apropiate şi situate pe acelaşi cromozom. Dacă Mendel ar fi studiat transmiterea ereditară a două trăsături cuplate, rezultatele l-ar fi surprins, pentru că cele două trăsături nu s-ar fi moştenit în mod independent. Figura 1.5. ilustrează ce s-ar fi întâmplat dacă genele pentru trăsăturile **A** şi **B** ar fi fost foarte apropiate pe acelaşi cromozom. În loc să găsească toate cele patru tipuri de descendenţi, Mendel ar fi găsit doar două tipuri: dominant pentru **A** şi **B** şi recesiv atât pentru **A** cât şi pentru **B**. Această violare a celei de a II-a lege a lui Mendel este importantă pentru că dă
posibilitatea ca genele să fie cartate pe cromozomi, adică localizate pe cromozomi, stabilindu-se ordinea lor pe cromozomi.

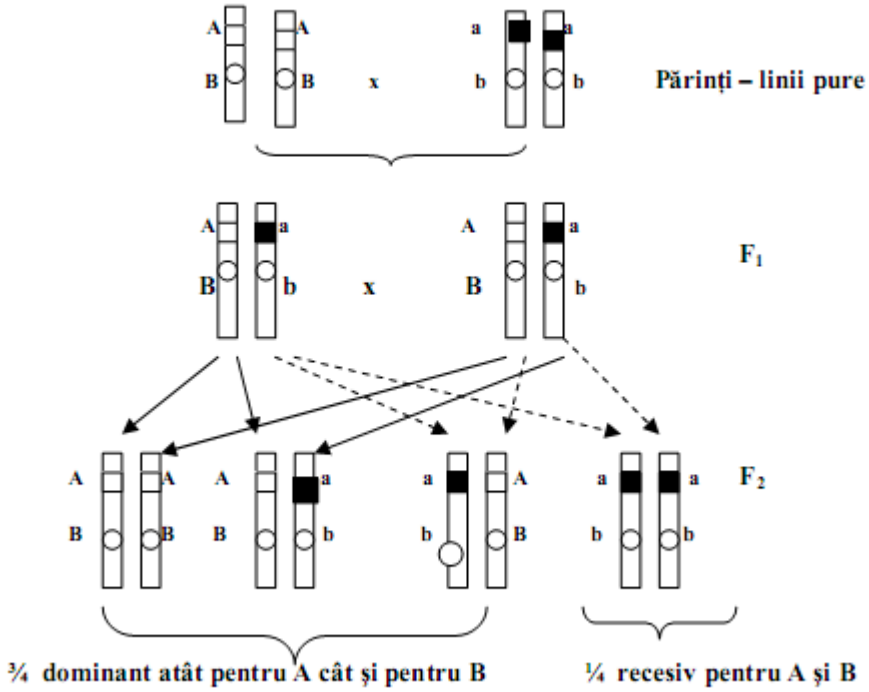


Fig. 1.5. O excepţie de la legea a II-a a lui Mendel are loc când două gene sunt strâns linkate pe acelaşi cromozom. Alelele A şi B sunt dominante iar alelele a şi b sunt recesive.

Dacă moştenirea unei anumite perechi de gene încalcă legea a II-a mendeleană înseamnă că ele au tendinţa să se transmită împreună şi astfel se află pe acelaşi cromozom. Acest fenomen se numeşte **linkage**. Cu toate acestea, de fapt, nu este suficient ca cele două gene linkate să fie situate pe acelaşi cromozom, ele trebuie de asemenea să se afle foarte apropiate una de cealaltă pe cromozom.

Genele de pe acelaşi cromozom care ocupă loci îndepărtaţi se vor recombina printr-un proces numit **crossing over**. Recombinarea prin crossing over are loc în profaza meiozei primare în ovare şi testicule, rezultând gameţii sau celulele reproducătoare care posedă un singur set de cromozomi.

Crossing over-ul începe după ce cromozomii s-au replicat. Apoi, are loc atracţia dintre cromozomii omologi – formându-se perechi cu origine dublă, maternă şi paternă şi care fac sinapsă "genă la genă" de-a lungul cromatidelor nesurori. În figura 1.6.a este prezentată o variantă simplificată a evenimentelor ce au loc în profaza meiozei, unde se consideră câte o copie, o cromatidă a cromozomului **1** uman derivate de la mamă şi de la tată, în mod arbitrar divizate în 10 segmente care se aliniază.

În etapa următoare, cromatidele **M** şi **T** se rup în acelaşi punct, de exemplu, între **b** şi **c**. Apoi, are loc un schimb mutual de fragmente cromatidice între cromatidele cromozomilor omologi, rezultând noi combinaţii de gene (fig. 1.6. b).

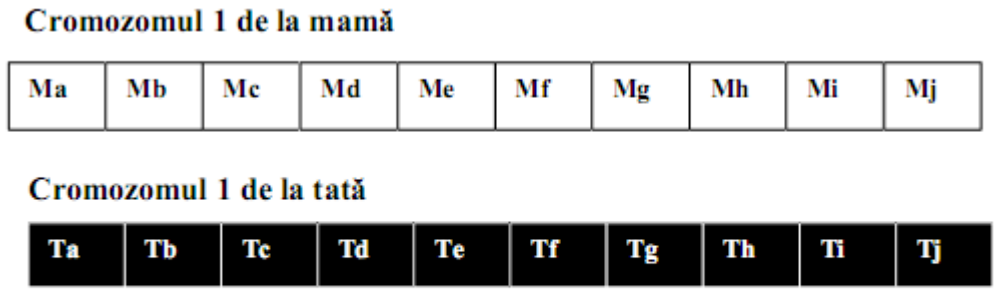


Fig. 1.6. a. Reprezentarea schematică a recombinării prin crossing over a cromatidelor "nesurori" de la cromosomul 1.

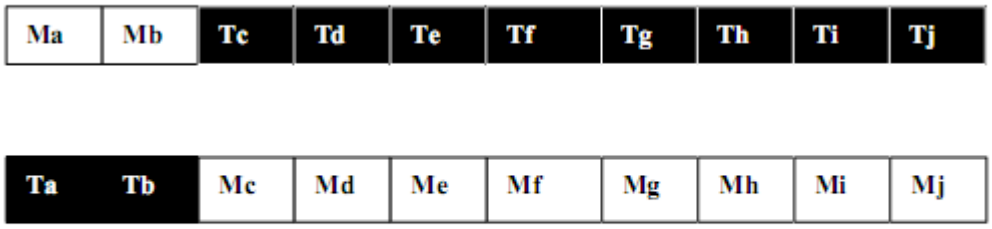


Fig. 1.6. b. Două variante ale cromozomului 1 după crossing over. Fiecare dintre acestea vor fi distribuite în diferite celule sexuale.

Rezultatul acestui proces este că variantele cromozomului 1 care sunt trasferate unui anumit spermatozoid sau unei anumite ovule au în parte, o proveniență paternă şi una maternă. Deoarece locul unde se rup cromatidele este întâmplător, contribuţia de la tată şi cea de la mamă este diferită de la gamet la gamet, mărind potenţialul diversităţii la descendenţi. Având în vedere că toate perechile de cromozomi schimbă fragmente cromatidice maternale şi paternale, potenţialul diversităţii devine enorm. Fiecare pereche de cromozomi suferă, în medie, 2-3 crossing-overe în timpul formării gameţilor.

Meioza are un rol esenţial pentru reproducerea organismelor şi **conservarea** însuşirilor părinţilor (singura legătură materială între părinţi şi copii sunt genele aduse la zigot de către celulele sexuale). În afara acestei facilităţi, meioza are rolul de a produce şi menţine **variabilitatea genetică** în populaţiile ce se reproduc sexuat, prin fenomenele de **recombinare_intra**, şi **intercromozomică**. Primul are loc în profaza meiozei I şi constă în schimbul reciproc de fragmente **egale** între cromozomi omologi (crossing over); cel de al doilea este realizat prin asortarea independentă a cromozomilor, în anafaza meiozei I (fig. 1.6.c).

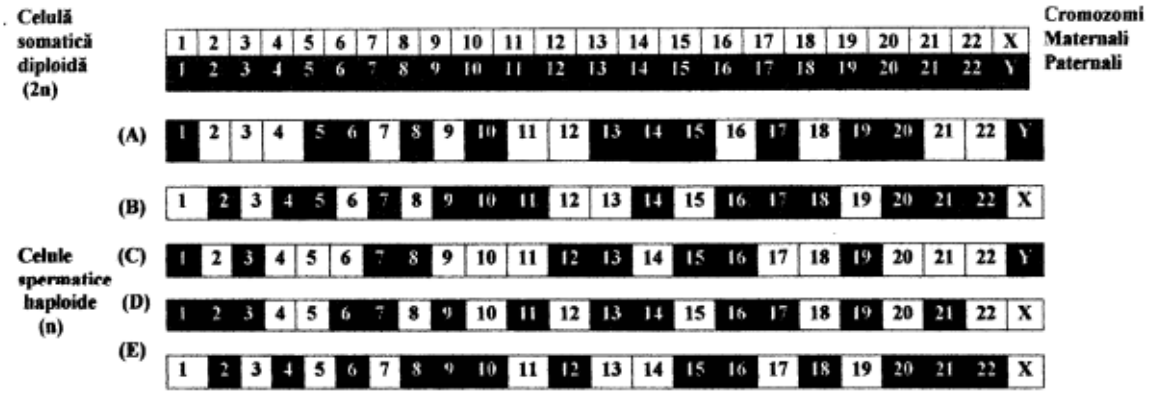


Fig. 1.6. c. Asortarea independentă a cromozomilor omologi maternali şi paternali în timpul diviziunii meiotice generează o variabilitate enormă. Celulele somatice diploide conţin 23 de perechi de cromozomi, un set fiind moştenit pe linie maternă iar celălalt set fiind de origine paternă. Gameţii haploizi rezultaţi prin recombinare intercromozomială cum ar fi celulele spermatice, conţin doar câte un cromozom din fiecare pereche omoloagă, aleşi la întâmplare. Diferitele celule spermatice (sau ovule) de la un singur individ prezintă numeroase combinaţii cromozomice (celulele spermatice A – E înfăţişează 5 combinaţii dintr-un total posibil de 2^{23} sau 8,4 milioane).

Asortarea independentă a cromozomilor constituie una dintre explicaţiile marii variabilităţi umane. S-a calculat că în urma segregării cromozomale se pot forma aproximativ 8 milioane de gameţi diferiţi iar prin combinaţia gameţilor celor doi părinţi rezultă 46 x 10^{12} tipuri deosebite de descendenţi. Se adaugă şi crossing over-ul, aşa încât numărul posibil de combinaţii genetice pare să fie egal dacă nu cumva mai mare decât numărul atomilor din Univers.

Probabilitatea recombinării dintre doi loci de pe acelaşi cromozom este în funcţie de distanţa dintre aceştia şi poate fi estimată prin numărul recombinărilor la 100 de gameţi. Distanţa aceasta se numeşte unitate de crossing over sau **centimorgan** (cM) şi reprezintă distanţa între doi loci în linkage. Doi loci se află la o distanţă de 1 cM dacă există o şansă de recombinare de 1% datorită crossing over-ului într-o singură generaţie. Simbolul cM s-a atribuit în onoarea lui T.H Morgan, care a identificat pentru prima oară grupe de linkage la *Drosophila*. La om, 1 cM corespunde la aproximativ 1 milion perechi de nucleotide.

Crossing over-ul are drept rezultat formarea unor tipuri noi de cromozomi având o importanţă practică deosebită. Exemplul care urmează ilustrează aceastză afirmaţie.

Pe cromozomul **X** se găsesc gene care consecutiv unor mutaţii determină tulburări binecunoscute, ca hemofilia sau daltonismul. Dacă nu ar exista crossing over-ul, o mamă purtătoare a celor două mutaţii ar trebui să nască fie băieţi normali, fie băieţi dublu afectaţi. Fenomenul a fost observat de mai multe ori. Madlener a studiat o familie în care bunicul avea cele două tulburări. Fiica lui era deci dublu purtătoare. Ea a născut doi băieţi, ambii dublu afectaţi, şi o fată care la rândul ei a avut un băiat daltonian cu hemofilie, fiind şi ea dublu purtătoare. Se poate conchide că în această familie nu a survenit nici un crossing over între cele două mutaţii, locii respectivi, şi alelele normale.

Crossing over-ul a avut loc în altă familie, cea raportată de Verschuer şi Roth (fig. 1.7.). O purtătoare a mutaţiei pentru daltonism (absenţa vederii colorate pentru roşu) s-a căsătorit cu un bărbat hemofilic. O fată rezultată din această căsătorie era dublu heterozigotă (II 3). Ea a născut patru băieţi: primul a fost hemofilic şi daltonian, al doilea hemofilic, al treilea daltonian iar al patrulea normal.

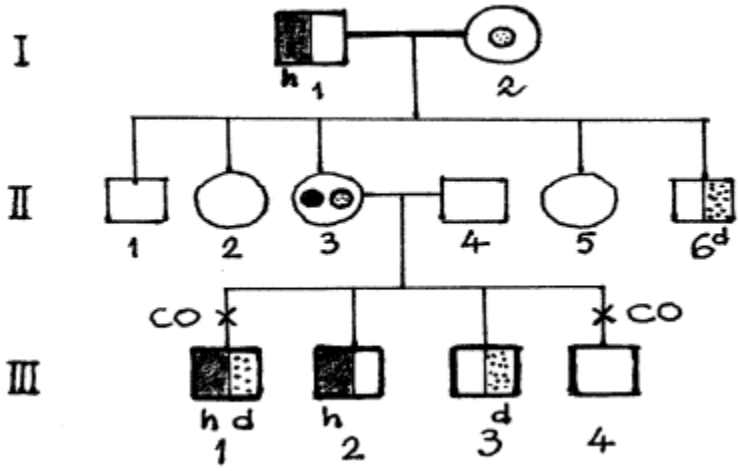


Fig. 1.7. Crossing over-ul în cazul unei familii cu hemofilie (h) şi daltonism (d). Ambele tulburări se transmit recesiv legate de cromozomul X (CO = crossing over).

Dacă nu ar fi survenit crossing over-ul, mama ar fi avut fie băieți cu daltonism, fie cu hemofilie, deoarece una dintre mutații era situată pe un cromozom **X** şi cealaltă pe celălalt cromozom **X**. După crossing over au apărut doi cromozomi noi: unul cu ambele mutații (h şi d) şi unul cu alele normale.

Un individ poate prezenta mai des decât ar fi de aşteptat teoretic două caractere oarecare. Un exemplu tipic îl constituie asocierea grupei sanguine **0** cu ulcerul peptic. Purtătorii acestei grupe au de două ori mai multe şanse de a face ulcer decât purtătorii celorlalte grupe sanguine, semnificația acestei asociații este necunoscută.

Două caractere pot apărea frecvent împreună şi pentru că sunt condiționate de gene în **linkage**. Iată câteva date cu caracter general.

Segregarea genelor este condiționată de poziția lor în cromozomi. Genele situate în cromozomi diferiți sau departe una de alta pe acelaşi cromozom, segregă independent

Identificarea localizării unei gene pe un anumit cromozom, necesită **analize de linkage**, adică tehnici care folosesc informații cu privire la abaterile de la legea asortării independente a lui Mendel.

Detectarea **linkage**-ului poate fi realizată prin analiza unui număr de familii. Se cercetează modul de transmitere a două sau mai multe caractere, de obicei unul anormal şi unul normal, grupele sanguine, la toți membrii unei familii. În acest fel s-au descoperit doar câteva gene în linkage. Unul dintre cele mai cunoscute este cel dintre sindromul unghie-rotulă, sindrom caracterizat printr-un complex malformativ: unghii anormale, absența sau hipoplazia rotulei, malformații ale scheletului, leziuni renale. Sindromul se transmite dominant. El este condiționat de o mutație situată foarte aproape de locusul **AB0,** este vorba despre loci şi nu despre gene. Acest fapt a fost demonstrat într-o familie în care existau opt bolnavi cu sindromul unghie-rotulă şi la care s-a studiat grupele sanguine **AB0** (fig. 1.8.).

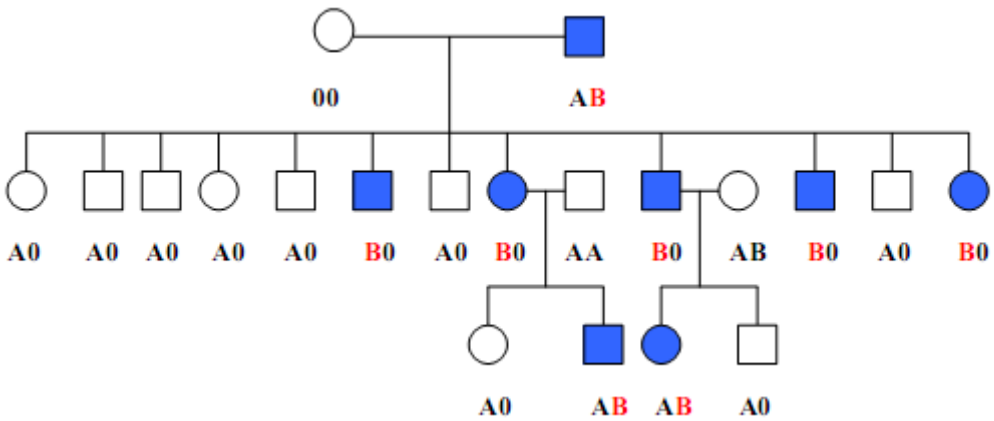


Fig. 1.8. Linkage între locusul AB0 şi cel al sindromului unghie-rotulă (după Renwick şi Lawler,1955, din Maximilian, 1982).

Din arborele genealogic al familiei redat în figura 1.9. rezultă că din căsătoria unei femei având grupa sanguină **00** cu un bărbat afectat **AB** au rezultat 12 copii, dintre care 5 anormali. Toţi copii sunt fie **A0**, fie **B0**, deoarece mama este **00**. Dar numai copiii **B0** sunt afectaţi. Se presupune deci că aceşti copii au primit gena **B** de la tatăl lor. Cei care au moştenit alela **A** au moştenit şi alela normală a mutaţiei. Acelaşi fenomen se observă şi în generaţia următoare. Copiii anormaliau şi alela **B**. Cei doi copii afectaţi au grupa sanguină **AB**, deoarece au moştenit gena **A** de la mamă.

1.5. Dincolo de legile mendeliene. Ereditatea legată de sex.

Discromatopsiile, adică incapacitatea de a distinge culorile, în forma cea mai frecventă purtătorii mutaţiei recesive nu pot distinge fie roşul, fie verdele (o stare cauzată prin lipsa unor pigmenţi retinieni ce absorb aceste culori). Anomalia, cunoscută sub numele de daltonism, după numele medicului scoţian Dalton (din secolul al XVII-lea) care a descris-o, este foarte frecventă, 8% printre bărbaţii şi 0,4% printre femeile din Europa. Daltonismul şi alte tulburări, prezintă un model de transmitere ereditară care nu se conformează legilor mendeliene (fig. 1.9.).

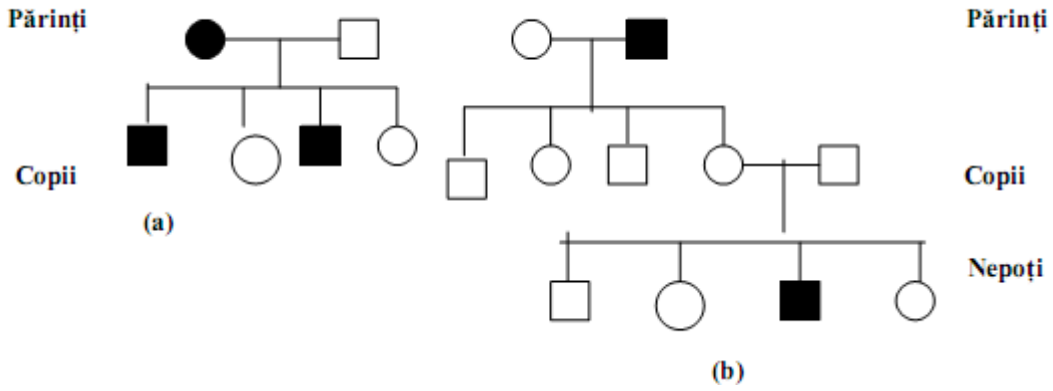


Fig. 1.9. Moştenirea daltonismului. (a) O mamă daltonică şi un tată neafectat au băieţi daltonici dar fetele neafectate. (b) O mamă neafectată şi un tată daltonic au copii neafectaţi, în schimb, fetele au băieţi ce prezintă un risc de 50% pentru această tulburare.

Transmiterea legată de sex se referă la transmiterea unor caractere normale sau anormale determinate de gene situate pe cromozomii sexuali **X** şi **Y**, dar care nu intervin în procesul de sexualizare; ele pot fi asemănate cu genele autozomale, unica diferenţă fiind legată de localizarea lor.

Teoretic, se pot descrie trei tipuri de transmitere gonosomală (legată de sex), după cum genele se găsesc numai pe cromozomul **X**, numai pe cromozomul **Y** sau în porţiuni omoloage pe **X** şi **Y**. Ultimele două posibilităţi sunt incerte şi de aceea ereditatea legată de sex este aproape în cvasitotalitatea ei legată de **X**; deseori această precizare nici nu se mai face, se subânţelege.

Cromozomul **X** conţine, alături de gena diferenţierii sexuale, numeroase gene somatice. Pe cromozomul **Y** nu se găsesc gene similare. Ca atare, o mutaţie situată pe cromozomul **X** se manifestă diferit la femeie şi la bărbat. Deoarece o femeie are doi cromozomi **X**, o mutaţie îşi manifestă efectele în funcţie de natura alelei sale. Bărbaţii au însă

un singur **X**, deci sunt hemizigoți, și un cromozom **Y**. Orice mutație situată pe cromozomul **X**, indiferent dacă este dominantă sau recesivă, se manifestă fenotipic la bărbați. Ca și genele autozomale, genele situate pe cromozomul **X** pot suferi mutații și ele se transmit dominant sau recesiv, dominant legat de sex sau recesiv legat de sex.

Daltonismul este cauzat de o alelă recesivă de pe cromozomul **X**. Dar bărbații au doar un singur cromozom **X**; astfel, dacă ei prezintă o alelă pentru daltonism pe unicul lor cromozom **X**, defectul se va exprima. Femeile pot avea defectul doar dacă moștenesc alela pentru daltonism pe ambii cromozomi **X**. Pentru acest motiv marea majoritate a genelor recesive sex-linkate (**X**-linkate) au o incidență mai mare la bărbați. Dacă frecvența unei alele recesive pentru o tulburare **X**-linkată este de 10%, atunci frecvența previzibilă a bolii la bărbați va fi de 10%, în timp ce la femei ar fi doar de 1% (de exemplu, $0{,}10^2 = 0{,}01$). Figura 1.10. ilustrează moștenirea cromozomilor de sex. Atât băieții cât și fetele moștenesc un cromozom **X** de la mamă. Fetele moștenesc de asemenea și unicul cromozom **X** de la tată iar băieții moștenesc cromozomul **Y** de la tată. Pentru acest motiv, un alt indiciu a unei trăsături recesive **X**-linkate este că asemănarea tată-fiu este neglijabilă.

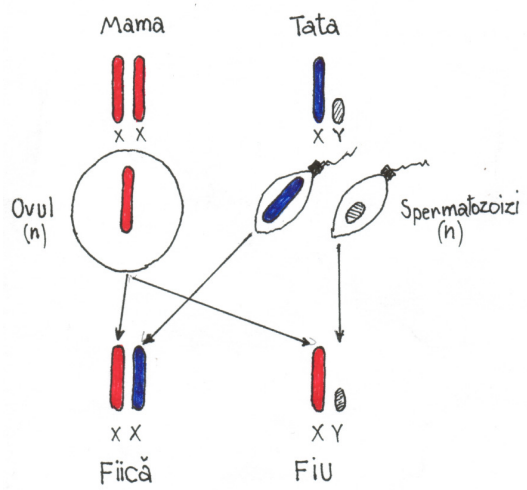


Fig. 1.10. Moștenirea cromozomilor X și Y.

Un băiat este ușor mai apropiat de mama lui decât de tatăl său pentru că **X**-ul lui vine de la mamă, iar **Y** de la tată care până nu demult s-a considerat un cromozom amorf, acum se știe că el conține vreo 3 duzine de gene. Două surori sunt un pic mai apropiate între ele decât cu fratele lor, pentru că unul din cromozomii lor **X** vine de la tată, și este identic la ambele. Cromozomii de sex de tipul "**X**-**Y**" antrenează alterări minore a sistemului de relații genetice.
(a). **Transmiterea recesivă X-linkată**, este guvernată de loci situați pe cromozomul **X,** ilustrează un pedigriu caracteristic (fig. 1.11.).

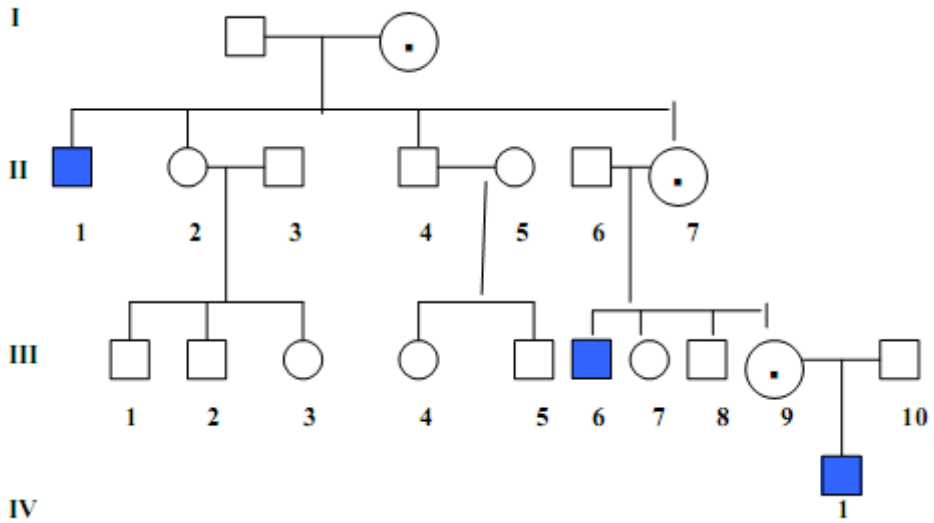


Fig. 1.11. Transmiterea recesivă X-linkată

Pentru că modelul moştenit este uşor de recunoscut, s-au descris peste 200 de afecţiuni recesive **X**-linkate, printre care menţionăm: distrofia musculară Duchenne, hemofilia A, sindromul Lesch-Nyhan, boala Charcot-Marie-Tooth, deficienţa G_6PD.

Caracteristicile specifice a pedigre-ului recesiv **X**-linkat sunt următoarele:

- boala afectează în mod principal bărbaţii;
- modelul de transmitere este cel al "mutării calului" în jocul de şah; bărbaţii afectaţi au părinţi sănătoşi (indemni) dar pot avea unchi maternali afectaţi;
- boala este transmisă de către femeile purtătoare care, în mod obişnuit sunt asimptomatice; ½ dintre băieţii unei purtătoare sunt afectaţi, şi ½ din fete vor fi purtătoare;
- dacă un bărbat afectat are copii, nici unul din fiii lui nu vor fi afectaţi, în schimb, fiicele lui vor fi vectoare;
- femeile pot fi afectate dacă un bărbat afectat se căsătoreşte cu o femeie purtătoare.

(b). **Transmiterea dominantă X-linkată**. Mutaţiile dominante legate de sex sunt mai rare decât mutaţiile recesive legate de sex. Aparent, acest tip de ereditate seamănă cu cel dominant autozomal. În ambele cazuri, şi bărbaţii şi femeile transmit tulburarea lor descendenţilor. Există însă şi o deosebire importantă: bărbaţii afectaţi au toate fiicele afectate şi toţi băieţii sănătoşi (fig. 1.12.).

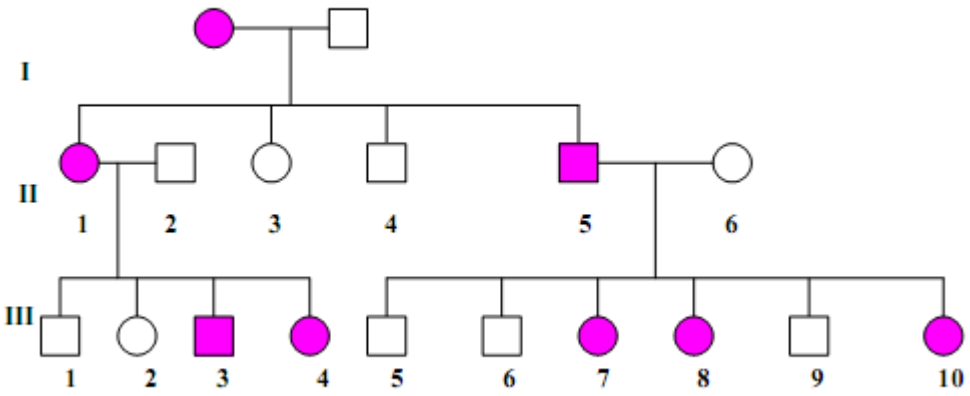


Fig. 1.12. Model al eredităţii dominante X-linkate (de remarcat descendenţii cuplului II: 5-6 care au fetele afectate şi băieţii normali.

În familiile cu boli dominante **X**-linkate femeile vor fi de două ori mai frecvent afectate decât bărbaţii. Expresivitatea genei morbide este mai puţin gravă la sexul odată ce comparativ cu sexul masculin. Exemple de boli ereditare cu transmitere dominantă **X**-linkată: rahitismul (hipofosfatemic) rezistent la vitamina D, hipoplazia emailului (dinţi bruni), displazia ectodermică anhidrotică, keratoza foliculară, etc.

Unele sunt boli rare: **incontinentia pigmentii** – boala debutează în copilărie prin leziuni tegumentare, eritem, pigmentaţie brună, alopecie parţială, hipodonţie şi nanism. Afecţiunea are o evoluţie progresivă cu handicap odată ce şi afecţiuni oculare. Boala se manifestă numai la femei ca şi **sindromul Rett** care este o afecţiune rară şi misterioasă cu modificări mentale progresive în copilărie ce duc la o stare autistică fără comunicare şi mişcări repetitive.

SUMAR

Transmiterea caracterelor ereditare de la părinți la copii a fost remarcată din cele mai vechi timpuri, dar explicațiile date similitudinii familiale şi încercările de a stabili legile eredității au cunoscut numeroase eşecuri. Ele erau generate de **ipoteza greşită a "amestecării caracterelor ereditate parentale"** la descendenți. Caracterele parentale s-ar amesteca în felul în care se amestecă vopseaua albă cu cea neagră, **pierzându-şi identitatea,** şi nu se vor mai regăsi ca atare în generațiile următoare. Pe baza unor cercetări experimentale de mare finețe şi precizie, **Gr. Mendel** a demonstrat (1865) că la urmaşi, **factorii ereditari (sau genele) nu se "contaminează", nu se amestecă, rămân neschimbați, constanți şi riguroşi "puri"** . Din cele rezultate, Mendel a făcut un număr de deducții pe care le redăm mai jos formulate în limbajul contemporan: **1. Anumite trăsături** (ex. forma semințelor) **sunt controlate de un singur determinant ereditar: o genă**. **2. Genele pot exista în forme alternative**, numite **alele** (din greacă, însemnând "forme alternative"). **3. Fiecare individ are două copii ale fiecărei gene** (adică o pereche de gene), pentru un caracter elementar (forma seminței la mazăre, grupa sangvină la om, etc.), câte una de la fiecare părinte. **4. La formarea gameților** (a celulelor sexuale), în timpul **diviziunii meiotice**, **alelele fiecărei perechi de gene** (de exemplu, **Ss**) **se separă** (sau segregă) **în gameți diferiți** (un cromozom cu o alelă va aparține unui gamet, iar celălat cromozom, cu cealaltă alelă, altui gamet).

Teme de auto-evaluare

AUTOEVALUARE

1. Care este diferența dintre un caracter dominant şi un caracter recesiv?
2. Câte alele ale unei gene specifice pot exista în cromozomii unei populații?
3. Ce fel de boală este aceea care este transmisă de la unul dintre părinți?
4. Care este diferența dintre prima şi a doua lege a lui Mendel?

Bibliografie minimală BLIGATORIE pentru parcurgerea acestui modul

Maximilian, C. (1982). Genetica Umană. Editura Ştiințifică şi Enciclopedică, Bucureşti.

Gavrilă, L., Dăbală, I. (1981). Descifrând Tainele Eredității. vol. I şi II. Ed. Dacia, Cluj-Napoca.

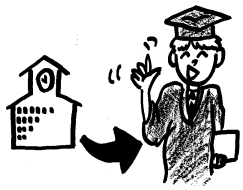
Modulul 2

GENETICĂ MOLECULARĂ

Scopul modulului: Familiarizarea cursantului cu structura moleculară şi funcţiile ADN şi ARN.

Obiectivele modulului:

La finalul acestui modul, cursanţii trebuie:



- Să poată descrie structura ADN
- Să facă distincţia între nucleotidă-genă sau exon-intron
- Să distingă structura primară vs. secundară vs. terţiară a ADN-ului.

Structura logică a capitolului

Sunt introduse mai întâi noţiuni elementare de genetică moleculară: ADN, ARN, sinteza proteinelor etc. Este descrisă structura ADN, apoi se explică replicarea ADN şi sinteza proteinelor. În acest context, sunt descrise diferenţierea sexuală la om şi diviziunea celulară şi cromozomii umani.

Mendel a reuşit să deducă legile eredităţii chiar dacă n-avea idee cum operează ereditatea la nivel biologic. Genetica clasică, formală, factorială a analizat genele indirect, după modul lor de exprimare în fenotip, le-a stabilit cu o anumită certitudine locul ocupat în cromozom, dar nu a reuşit să le descifreze natura. Genetica cantitativă, cum ar fi studiile asupra gemenilor şi a adopţiilor, depind de legile mendeliene ale eredităţii cu toate acestea, este important să se înţeleagă mecanismele moleculare care stau la baza eredităţii din două motive. În primul rând, cunoaşterea bazei biologice a eredităţii clarifică mecanismele prin care genele afectează comportamentul nu sunt mistice. În al doilea rând, aceste cunoştinţe sunt cruciale pentru aprecierea progreselor captivante realizate de genetica moleculară în identificarea genelor asociate cu comportamentul.

Genetica comportamentului include genetica moleculară precum şi cercetări din domeniul geneticii cantitative cu privire la comportament. De asemenea, bazele biologice ale eredităţii include şi faptul că genele sunt conţinute în structuri numite **cromozomi** alcătuiţi din acid dezoxiribonucleic (ADN) şi proteine histonice. Înlănţuirea strânsă a genelor de pe aceeaşi cromozomi a făcut posibilă descifrarea şi caracterizarea genomului uman. În plus, anormalităţile în structura sau numărul cromozomilor contribuie substanţial la tulburările de comportament, în special retardul odată ce.

2.1. Structura şi funcţiile materialului genetic

După un secol de la experienţele lui Mendel, descoperirea rolului genetic al ADN (Avery,1944) a concentrat atenţia cercetătorilor asupra structurii sale, întrucât descifrarea ei reprezenta singura cale pentru înţelegerea naturii şi funcţiei genei. În anul 1953, J. Watson şi Fr. Crick au imaginat un model al moleculei de ADN cu **două catene_polinucleotidice**, legate complementar prin bazele azotate, înfăşurate plectonemic, pentru a forma o **elice dublă** (fig. 2.1.). Acest model, universal valabil în lumea vie, corespunde funcţiilor genetice ale ADN; deoarece explică cea mai importantă reacţie care se desfăşoară în lumea vie, **replicarea** ADN şi în al doilea rând, felul în care ADN deţine, sub formă codificată, informaţia ereditară necesară sintezei proteinelor. Gena încetează astfel să mai fie o entitate "misterioasă" şi ADN devine nu numai esenţa geneticii, ci şi un veritabil simbol al vieţii.

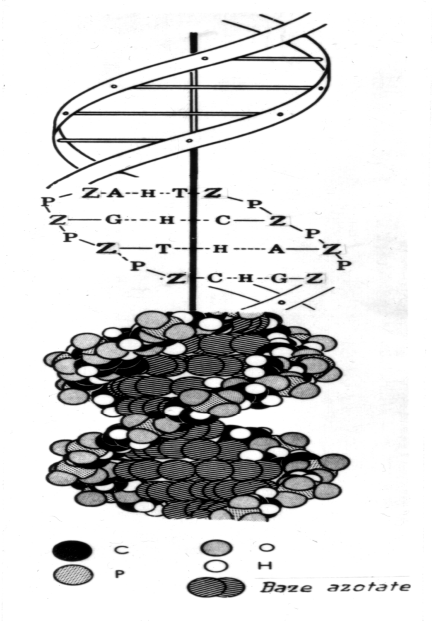


Fig. 2.1. Modelul dublei elice a ADN.

Acizii nucleici sunt substanţe polimerice. Unităţile structurale ale acizilor nucleici se numesc nucleotide. Din această cauză, acizii nucleici se mai numesc polinucleotide. Nucleotidul însuşi este o combinaţie chimică complexă alcătuită din:

- o bază azotată: adenina (A), guanina (G) sau primidinică: citozina (C), timina (T) şi uracilul (U) în ARN;
- o pentoză: dezoxiriboza (dR) în ADN şi riboza în ARN;
- acid fosforic (P).

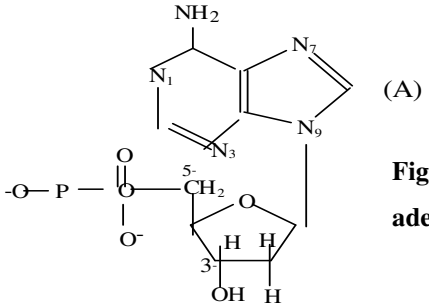
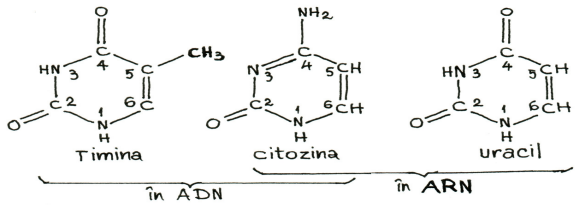


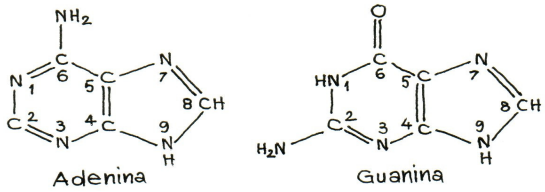
Fig. 2.2. Structura unui dezoxiribonucleotid (acid deoxi-adenilic sau dAMP)

În figura 2.2 este redată unul din cele patru nucleotide care se repetă de-a lungul catenei ADN şi anume 2-deoxi-AMP (dAMP). Elementele componente a celor doi acizi nucleici, ADN (acidul dezoxiribonucleic) şi ARN (acidul ribonucleic) sunt ilustrate în fig. 2.3.

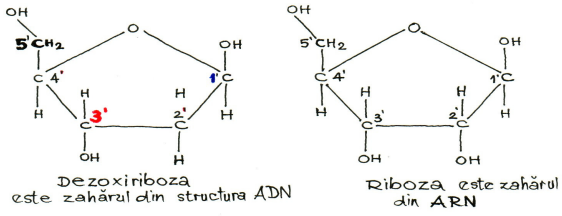
a. Baze pirimidinice



b. Baze purinice



c. Reprezentarea pentozelor în monomerii ADN şi ARN



d. Radical fosforic

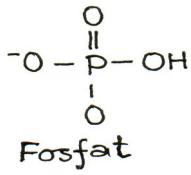


Fig. 2.3. Componentele structurale ale acizilor nucleici.

2.1.1. Structura primară a ADN

ADN este un polimer de dezoxiribonucleotide $(N\text{-}dR\text{-}P)_n$. Lungimea şi greutatea sa moleculară sunt foarte mari, permiţând stocarea unei cantităţi uriaşe de informaţie ereditară. Bazele azotate se leagă la C_1 al dR (fig. 2.4.) formând patru tipuri de nucleotide (adenozină, guanozină, citidină şi timidină); acidul fosforic se leagă apoi la C_5 al dR şi în felul acesta se formează dezoxiribonucleotidele, monomerii ce intră în alcătuirea moleculei de ADN, înalt polimerizată. În molecula de ADN nucleotidele sunt **polimerizate** în lanţuri foarte lungi, prin legături 3'- 5' fosfodiester, formate între C_3 al dR unui nucleotid şi P fixat la C_5 al dR nucleotidului următor; se realizează astfel o **catenă glucido-fosforică**, în care dR alternează regulat cu P (ţinute laolaltă prin legături fosfodiesterice). Carbonul 1' al dR formează o legătură β-N-glucozidică cu azotul 1 al unei baze pirimidinice sau cu azotul 9 a unei baze purinice.Cele două capete a unei catene ADN nu sunt echivalente: la un capăt se află un grup hidroxil liber la C_5 a unei 2-deoxiriboze terminale, iar la extremitatea cealaltă este un grup hidroxil liber la C_3. Atomii de carbon a 2-deoxiribozei sunt numerotaţi cu "prim" (') ca să se

deosebească de atomii de C şi N a bazelor azotate şi astfel, vorbim de capătul 5' şi de capătul 3' a catenei ADN.

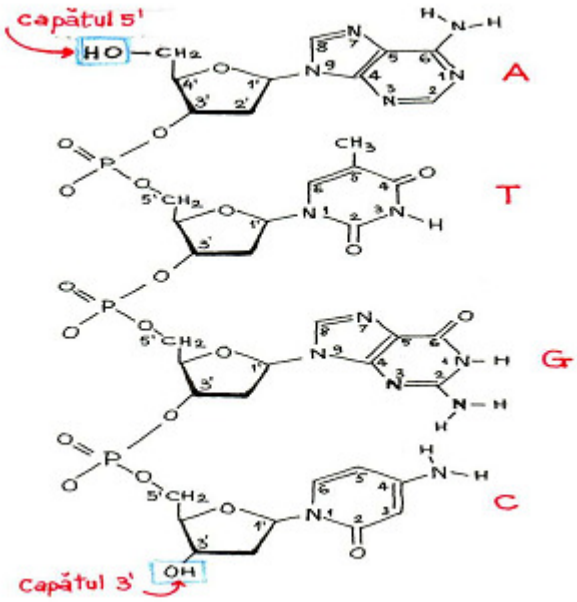


Fig. 2.4. Structura primară (monocatenară) a ADN. A-adenina; T-timina; G-guanina; C-citozina.

Acizii nucleici au o polaritate care ne aminteşte de polaritatea polipeptidelor cu grupul amino terminal şi grupul carboxil terminal. Prin convenţie, capătul 5' a unei catene ADN (sau ARN) este scris în extremitatea stângă a unei secvenţe, iar capătul 3' în dreapta. Secvenţa din fig. 2.4. se va scrie ca o secvenţă de baze, astfel, tetranucleotidele se vor nota ca ATGC şi nu CGTA.

Chiar şi o simplă oligonucleotidă ne arată că variabilitatea în structura ADN rezidă în secvenţele sale de baze azotate. Cu 4 baze diferite putem construi 4^2 (16) dinucleotide diferite şi 4^3 (64) trinucleotide diferite; 4^{100} posibilităţi există pentru o secvenţă de 100 nucleotide. Configuraţia astfel obţinută, prin polimerizarea nucleotidelor într-un singur lanţ continuu,
reprezintă **structura primară a ADN.**

Întreaga biologie moleculară inclusiv genetica moleculară, se bazează pe relaţia care există între acizii nucleici şi proteine, respectiv pe mecanismul prin care informaţia genetică existentă în ADN dirijează secvenţa de aminoacizi din proteine şi prin aceasta realizarea diferitelor caractere ereditare la confruntarea dintre genotip şi mediu.

Capacitatea ADN de a stoca informaţie este uriaşă, întrucât moleculele de ADN a genomului uman au în total 3200 milioane perechi de baze (Mb)/celulă, (1 Mb (Megabază) = 1.000.000 perechi de baze azotate). Lungimea ADN per complement haploid (n = 22A+X) este de 1 m, dacă moleculele de ADN de la fiecare din cei 23 de cromozomi ai complementului cromozomal ar fi puse una în continuarea celeilalte şi ar fi în stare extinsă, nu compactă, superspiralată cum se află ele în mod normal în cromozomi. Dacă am considera lungimea moleculelor de ADN din cromozomii tuturor celulelor umane (aproximativ 70.000 miliarde de celule) în stare extinsă, lungimea ADN uman ar depăşi de câteva ori distanţa de la Pământ la Soare.

2.1.2. Structura secundară a ADN

ADN-ul celulelor vii este întotdeauna prezent sub formă bicatenară. Cele două catene polinucleotidice se leagă între ele prin baze azotate, **în mod complementar**: o bază purinică

se leagă întotdeauna cu o bază pirimidinică, A = T şi G = C (legătura se realizează prin 2-3 punţi de hidrogen, de natură electrostatică) (fig. 2.5.). În felul acesta, **structura unei catene determină cu necesitate structura celeilalte catene**: fiecare dintre ele reprezintă o copie negativă a celeilalte, deci cele două catene sunt complementare şi strict codeterminate.

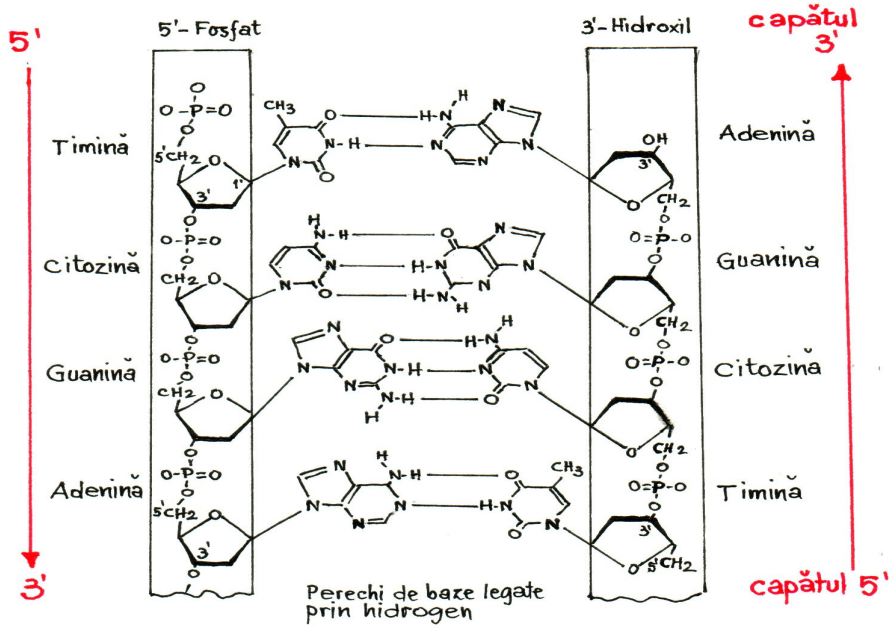


Fig. 2.5. Diagrama structurii celor două lanţuri antiparalele ale dublului helix ADN, din care reiese poziţia perechilor de baze azotate şi a coloanelor glucido-fosfatice, realizate prin legături chimce fosfodiesterice.

Replicarea şi repararea ADN n-ar fi posibilă fără această complementaritate a secvenţelor de baze.

Legăturile stereochimice (spaţiale) A = T şi G = C fac ca secvenţele nucleotidice a celor două catene să se "dirijeze" în sensuri opuse, iar catenele să fie **antiparalele**, înfăşurate plectonemial în jurul unui ax virtual comun şi având una direcţie ascendentă iar cealaltă o direcţie descendentă. În felul acesta catenele se rulează dextrogir (ca un tirbuşon), formând o **dublă spirală** helicoidală (10 nucleotide pentru o spiră, adică după 34 Å).

Caracteristicile structurale finale ale dublului helix ADN sunt dictate de moleculele de dezoxiriboză care se odată ce cu oxigenul inelului orientat în sus în cadrul unei catene şi orientat în jos în cadrul catenei complementare. Din cauza acestui aranjament opus al moleculelor de dR în cele două catene şi deoarece zahărul se leagă la o poziţie excentrică a bazei azotate, întreaga moleculă de ADN este obligată să se răsucească, să se spiralizeze, în care fiecare pereche succesivă de baze azotate se întoarce cu 360^0 în direcţia acelor de ceasornic, dublu-helixul făcând un tur complet (360^0) la fiecare 10 perechi nucleotide.

Pe baza datelor de structură a ADN se poate deduce funcţia sa de moleculă informaţională şi se poate defini gena la nivel molecular: **gena reprezintă un segment din macromolecula de ADN, de lungime variabilă, care deţine informaţia ereditară ce dirijează sinteza unei catene polipeptidice sau un produs ARN.**

2.1.3. Structura terţiară a ADN

Macromoleculele de ADN se organizează în celulă în structuri specifice, diferite la procariote (virusuri şi bacterii) şi la eucariote (plante, animale).

Procariotele nu au materialul genetic separat de celelalte structuri ale celulei, întrucât nu prezintă un nucleu distinct. Virusurile şi bacteriile posedă o singură moleculă de ADN bicatenar (excepţie bacteriofagul $\phi\times174$ care este monocatenar), lineară sau circulară, neasociată cu proteine: denumită **genofor**. Unele bacterii pot avea un plus de material

genetic, adiţional la genomul normal, fie liber în citoplasmă (plasmide), fie inserat în genofor (episomi).

Eucariotele au marea majoritte a ADN (99%) localizată în nucleu (în cromozomi), organit ce formează elementul esenţial din "aparatul genetic al celulei"; o cantitate mică de ADN (2%) se află în mitocondrii (37 de gene, 13 codifică polipeptide pentru cele 5 complexe respiratorii angajate în producerea de ATP, restul de 24 de gene mitocondriale codifică 22 tipuri de ARN_t şi două molecule de ARN_r ce face parte din aparatul de sinteză proteică mitocondrială).

Structura moleculară de ADN **nuclear** este **heterogenă** în genomul uman. Termenul de **genom uman** este folosit pentru a descrie informaţia genetică totală (conţinutul în ADN) din celulele umane. Primele rezultate a explorării genomului uman nu au confirmat mărimea lui de aproximativ 100.000 de gene cât se credea că are. Deocamdată s-a estimat că numărul genelor umane sunt în jur de 30.000, iar secvenţele codificatoare nu reflectă decât 1,1 –1,5 % din ansamblul genomului.

Explorarea genomului uman confirmă o altă caracteristică : bogăţia sa în secvenţe repetate care reprezintă cel puţin 50% din secvenţele totale. Proiectul genomului uman a făcut cunoscut şi alte tipuri de secvenţe care se repetă: regiuni întinse din genom, ce măsoară până la 200 Kb sunt duplicate, pe acelaşi cromozom sau pe cromozomi diferiţi, aceste secvenţe se acumulează în special aproape de centromer şi de telomer. Ele reprezintă aproximativ 5% din genom. Circa 20% din genom cuprind regiuni cu peste 500 Kb lipsite cu totul de gene.

Pierdute într-un ocean de secvenţe necodificatoare, genele sunt în plus, discontinuie, fragmentate, în regiuni codificatoare numite **exoni**, separate de regiuni interpuse, necodificatoare, **introni**, care pot avea dimensiuni foarte mari. Deci, la eucariote numai o parte din genă (exonii) se exprimă; intronii ar avea rolul de a regla buna funcţionare a exonilor.

Una din caracteristicile cele mai frapante ale peisajului genomic la scară mare o reprezintă existenţa regiunilor mai mult sau mai puţin bogate în bazele GC, care sunt legate de densitatea genelor. Datorită conexiunii între harta fizică (care a constituit proiectul de lucru a genomului uman) şi harta citogenetică a cromozomilor umani, care inventariază benzile clare şi întunecate ce alternează de-a lungul cromozomilor în urma coloraţiei, s-a confirmat că regiunile bogate în bazele GC corespund în marea lor majoritate benzilor clare. Pe de altă parte, s-a verificat că acestea sunt în medie mai bogate în gene.

Un criteriu încă şi mai interesant pentru identificarea genelor este conţinutul în dinucleotidul $\mathbf{C_pG}$ (succesiunea unei citozine şi a unei guanozine de pe o catenă ADN, astfel notată ca să ilusreze legătura $3^{'}$ - $5^{'}$ fosfodiesterică dintre cele două baze şi pentru a le distinge de perechea GC). Datorită metilării frecvente a citozinei (adăugarea grupului metil – CH_3 la C_5 al citozinei) şi a dezaminării spontane (pierderea grupării amino-NH_2) transformând-o în timină, dinucleotidul C_pG este sub-reprezentat în genomul uman, ţinând cont de proporţia C şi a G. Cu toate acestea, se observă **insulele de $\mathbf{C_pG}$**, de aproximativ 1-2 Kb lungime, adesea asociate la regiunile "amonte" sau $5^{'}$ a genelor transcrise în mod activ. Această corelaţie se datorează faptului că aceste regiuni nu sunt metilate.

Metilarea ADN de la vertebrate este corelată cu o represie generală a transcripţiei şi implicată în mecanisme de represie selectivă a anumitor gene. Aproape 30.000 insule de C_pG au fost detectate în lungimea genomului, distribuţia lor pe diferiţi cromozomi verifică estimările cu privire la densitatea genelor, cu toate că nu toate genele posedă insule C_pG.

Cele peste 100 de tipuri diferite de celule umane rezultă din modelul de expresie a genelor din celulă. Anumite celule, în mod special, cele din creier, exprimă un număr mare de gene diferite. În alte tipuri de celule, o mare parte a genelor sunt inactive transcripţional, ele sunt constitutiv metilate. Evident, genele care se exprimă sunt acelea care definesc funcţiile celulei. Unele din aceste funcţii sunt comune tuturor tipurilor de celule şi sunt specificate de **gene esenţiale** (housekeeping genes) care funcţionează în toate celulele şi codifică proteinele ce sunt esenţiale pentru vitalitatea celulară, controlând dezvoltarea ontogenetică a organismului uman, precum şi sinteza enzimelor implicate în metabolismul intermediar şi în respiraţia celulară.

Distincţia dintre regiunile active şi inactive transcripţional a ADN celular este reflectată în structura cromatinei. Cromatina inactivă transcripţional adoptă în general o conformaţie înalt condensată şi este adesea asociată cu regiuni ale genomului care se replică târziu în faza **S** a ciclului celular (telomerele şi regiunea pericentromerică) şi cu legături strânse prin molecula H_1 a histonelor. Prin contrast, ADN activ transcripţional adoptă o conformaţie mai deschisă şi mai puţin condensată având mult ADN nerepetitiv, se replică timpuriu în faza **S** iar legătura lui cu moleculele histonelor H_1 sunt relativ slabe. În plus, în cromatina activ transcripţională regiunea promotor a genelor sunt caracterizate prin absenţa metilării citozinelor. Factorii de transcripţie pot detaşa nucleosomii şi astfel conformaţia deschisă a cromatinei active transcripţional poate fi deosebită experimental pentru că de asemenea oferă acces nucleazelor.

Genomul nuclear este distribuit în cele 22 de tipuri de cromozomi autozomi şi cele două tipuri de cromozomi de sex (X şi Y), tipuri, care pot fi cu uşurinţă diferenţiaţi prin tehnica de bandare cromozomială. Mărimea medie a unui cromozom uman are o cantitate enormă de ADN, aproximativ 130 Mb, dar variază între 50 Mb la cromozomii mici şi 250 Mb la cromozomul **1**. O bandă cromozomială de mărime medie dintr-un preparat metafizic cu 550 benzi corespunde la aproximativ 6 Mb de ADN (1 Mb = 1.000.000 baze azotate).

O altă caracteristică a ADN la eucariote este asocierea obligatorie cu proteine bazice (histone) şi acide sau neutre (hertone sau nonhistone ce cuprind enzime ale metabolismului cromozomal cum ar fi ADN-polimerazele, ARN-polimerazele, nucleaze, etc.). Ele au un rol structural, în organizarea supramoleculară a ADN în cromatină şi cromozomi, precum şi un rol funcţional, intervenind în reglarea funcţiei genelor.

2.2. Replicarea ADN

Structura secundară bicatenară a ADN cu legăturile stereochimice (spaţiale) a bazelor sale azotate asigură îndeplinirea funcţiilor sale: replicarea semiconservativă şi sinteza proteinelor.

Modelul structural ADN, cu cele două catene complementare şi antiparalele, a permis formularea ipotezei corecte privind transmiterea informaţiei ereditare prin **replicarea semiconservativă a ADN**. În acest proces are loc despiralizarea dublului helix de către o **helicază**, urmată de separarea progresivă a celor două catene ADN după modelul de deschidere a unui fermoar, şi fiecare dintre ele dirijându-şi sinteza unei catene noi, complementare; rezultă două molecule identice, care posedă fiecare o catenă "veche" şi una nouă (fig. 2.6.).

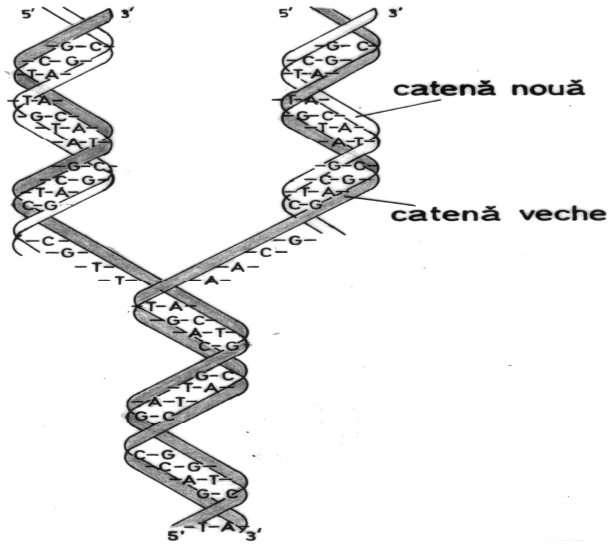


Fig. 2.6. Model de replicare a ADN-ului

Separarea celor două catene complementare, ce devin catene matriță, se realizează progresiv, macromolecula de ADN capătă forma literei "Y" numindu-se bifurcație de replicație la nivelul căreia se desfășoară procesele mecanismului semiconservativ de replicare prin intervenția unui complex aparat enzimatic (fig. 2.7.). Cele două catene ale ADN se despiralizează şi apoi se desfac pe o porțiune limitată, servind fiecare ca "matriță" pentru aranjarea nucleotidelor activate, pe bază de complementaritate (A – T; G – C). Intervine apoi ADN-polimeraza care polimerizează nucleotidele în direcția 5' – 3'. Pe una din catene, în sensul 3' – 5' (de exemplu: catena A în fig. 2.7.) numită **catenă directoare** (leading) sinteza va fi continuă, desfăşurându-se în direcția de mişcare a bifurcației de replicare. Pe catena complementară (B) se sintetizează discontinuu segmente scurte (100-1000 nucleotide) numite şi fragmente Okazaki, care vor fi ulterior unite prin acțiunea unei ligaze (sinteză semidiscontinuă). Această catenă cu sinteză încetinită se numeşte **catenă succesoare** (lagging strand) şi se desfăşoară în direcție opusă bifurcației de replicare. Ea necesită a fi sintetizată pe fragmente (piese okazaki), mai întâi A, apoi B, apoi C care sunt "lipite" de o ligază ADN pentru a forma un lanț continuu. ADN-polimeraza polimerizează sute de mii de nucleotide fără întrerupere, la o rată de circa 1000 nucleotide per secundă.

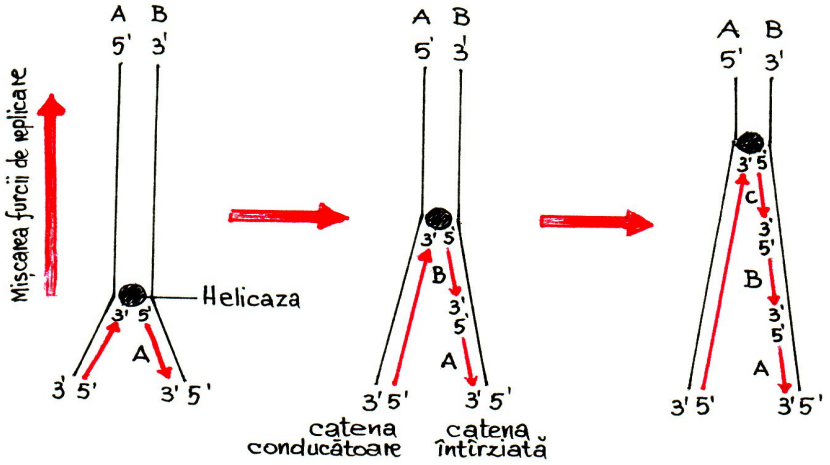


Fig. 2.7. Asimetria sintezei catenelor în timpul replicării semiconservative a ADN. A, B = cele două catene matriță.

În cromozomii individuali, replicația ADN se realizează bidirecțional formând "ochiuri de replicație" din multiple puncte de inițiere (fig. 2.8.), existând mai multe unități distincte de replicare, numite **repliconi**. Distanțele dintre punctele de origine a replicației este de aproximativ 50-300 Kb iar replicația ADN în diferite "situri de inițiere" este declanşată la diferite intervale de timp din faza **S** a ciclului celular, dar în cele din urmă "ochiurile de replicație" vor fuziona. Replicarea ADN din celulele umane necesită circa 8 ore. Lungimea medie a macromoleculei de ADN dintr-un cromozom uman este de 30.000 μm. Dacă replicarea ar fi inițiată la un capăt al cromozomului şi s-ar desfăşura secvențial spre celălalt capăt, ar fi necesare 500 de ore. Se ştie însă că replicarea durează doar 6-8 ore, înseamnă că replicarea este inițiată simultan în mai multe puncte de origine a replicării din cadrul genomului.

Deoarece ADN conține informația genetică a celulei, sinteza sa este unul dintre cele mai importante evenimente din viața acesteia. Realizată prin intervenția unui complex aparat enzimatic, sinteza ADN este o reacție de tip replicativ, reprezentând unicul caz din lumea biomoleculelor în care o substanță îşi dirijează propria sa sinteză producând două molecule fiice care sunt identice cu molecula parentală. Continuitatea vieții se bazează pe această capacitate unică a ADN. Cu adevărat putem considera celula vie ca un mediu artificial, creat de către ADN în beneficiul propriei lui replicări. Se asigură pe de o parte reproducerea fidelă şi continuitatea fenomenului ereditar de-a lungul generațiilor, iar pe de altă parte dublarea cantității de informație genetică şi ca urmare multiplicarea sistemelor biologice.

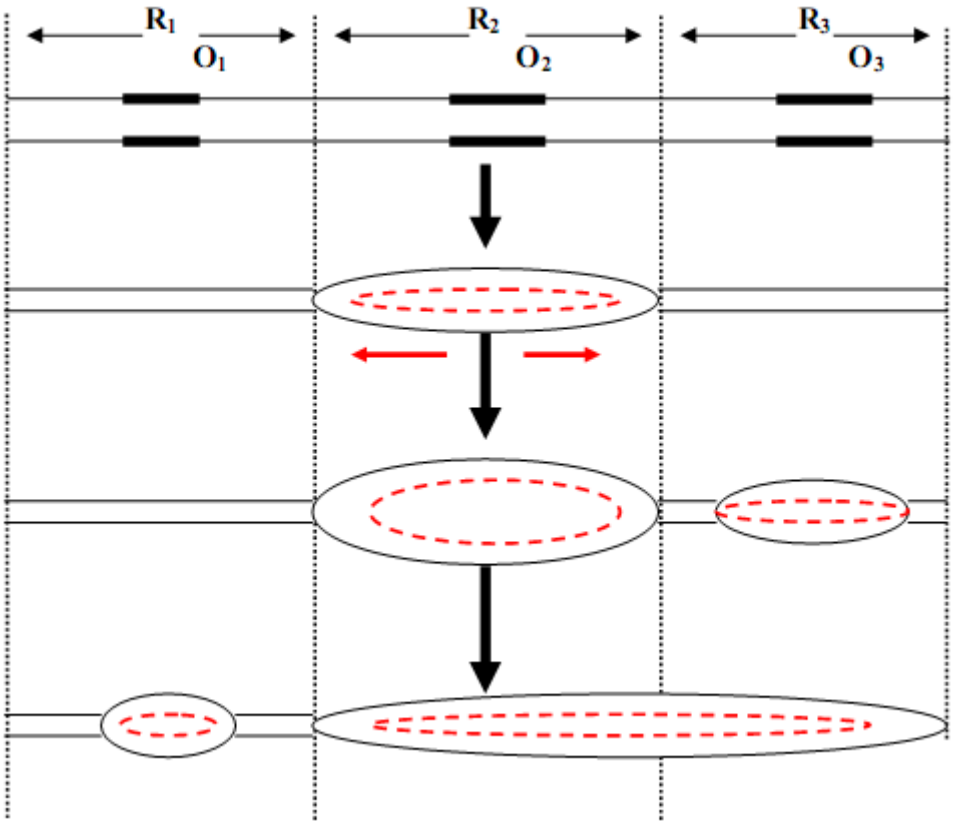


Fig. 2.8. Cromozomii organismelor complexe au multiple origini de replicare. R_1, R_2 şi R_3 reprezintă unităţi de replicare adiacente (repliconi) localizaţi pe acelaşi cromozom cu puncte de iniţiere a replicaţiei O_1, O_2 şi O_3. Replicarea se desfăşoară bidirecţional cu formare de "ochi de replicaţie" la început din O_2, apoi O_3 şi final în O_1. Panelul de jos arată fuziunea "ochilor de replicaţie" iniţiaţi în O_2 şi O_3.

Cantitatea dublată de material genetic, respectiv de informaţie genetică, fiind repartizată în mod echilibrat, prin procesul diviziunii celulare la două celule fiice identice între ele şi identice cu celula mamă din care au derivat. În acest fel se continuă fenomenul ereditar pe orizontală, de-a lungul generaţiilor celulare, în mitoză sau pe verticală, de-a lungul generaţiilor succesive de organisme, în meioză.

În procesul replicării ADN se realizează copierea fidelă a informaţiei ereditare, informaţie care poate fi codificată, recodificată şi decodificată, fără nici o alterare sau modificare a înţelesului. Informaţia pură poate fi copiată şi, deoarece este informaţie digitală, fidelitatea copierii poate fi perfectă. Caracterele ADN-ului sunt copiate cu exactitate care rivalizează cu tot ce pot realiza inginerii moderni. Ele sunt copiate din generaţie în generaţie cu doar atâtea erori cât să introducă variaţie. Noi, şi asta înseamnă toate fiinţele vii, suntem mecanisme de supravieţuire programate să transmită baza de date digitală cu care am fost programaţi.

Genele se pot autocopia pentru zece milioane de generaţii şi nu se alterează aproape deloc. Darwinismul funcţionează doar pentru că, în afară de mutaţiile distincte, pe care selecţia naturală ori le elimină ori le conservă, procesul de copiere este perfect. Doar un sistem genetic digital este capabil să susţină darwinismul de-a lungul epocilor geologice. 1953, anul dublului helix, va fi considerat nu numai sfârşitul unor opinii mistice şi obscurantiste asupra vieţii; darwiniştii îl vor privi ca pe anul în care obiectul lor de studiu a devenit în sfârşit digital (Dawkins,1995).

Prezentăm în continuare două erori de replicare şi reparare a catenelor ADN în procesul diviziunii celulare.

Sindromul Werner

Helicazele reprezintă o clasă de enzime care intervin în replicarea şi repararea ADN. Mutaţia genei, localizată pe cromozomul 8 (8p.12), face ca cele două procese esenţiale pentru viaţă să fie ineficace în diviziunea celulară, ceea ce declaşează o îmbătrânire prematură şi accelerată cu debut în copilărie. Această maladie puţin cunoscută poartă numele de **progerie** sau **sindromul Werner**, care se transmite autosomal recesiv şi până acum s-au reperat aproximativ 30 de mutaţii diferite (alele) ale acestui sindrom.

Progeria se caracterizează prin simptome obişnuite asociate cu senescenţa: grizonarea apoi căderea părului, pierderea supleţii sau a flexibilităţii pielei, apariţia cataractei, arterioscleroza, osteoporoza, dureri în vene şi afecţiuni cariace care de fapt, duc la decesul timpuriu (sub 20 de ani). Aceşti nefericiţi care suferă de această maladie ereditară rămân cu o talie foarte mică datorită întârzierii creşterii.

Sindromul Cockayne's prezintă defecte moştenite a reparării nucleotidelor excizate dintr-o catenă ADN, deoarece ADN-replicaza, care reface secvenţa normală şi lipaza care reintroduce această secvenţă la locul ei normal au suferit mutaţii şi nu pot repara avaria. Sindromul se caracterizează prin degenerare neurologică şi senilitate timpurie.

2.3. Sinteza proteinelor

ADN deţine, sub formă codificată, informaţia necesară edificării şi funcţionării structurilor ce alcătuiesc fiinţa vie, precum şi realizării proceselor metabolice care caracterizează viaţa. În ultimă analiză, la baza tuturor caracterelor noastre morfologice şi funcţionale stau diferite proteine de structură sau cu rol catalitic (enzimele). Enzimele proteine răspund de activităţile metabolice şi de multe alte funcţii celulare, cum ar fi motilitatea şi excitabilitatea care depind de proteine specializate. Celulele organismului nostru pot sintetiza peste 100.000 de polipeptide diferite, fiecare cu o secvenţă unică de aminoacizi. Polipeptidele se sintetizează pe ribozomi în citoplasmă, dar secvenţele lor în aminoacizi trebuie să fie specificate de către ADN-ul din cromozomi. În consecinţă, instrucţiunile trebuie să fie transmise de la cromozomi la ribozomi. Aceste instrucţiuni sunt transmise de către **ARN_mesager** (ARN_m). Expresia genei necesită două etape majore: transcripţia şi translaţia.

2.3.1. Transcripţia

Procesul prin care informaţia genetică este transmisă de la ADN la ARN poartă numele
de **transcripţie**. ADN are două funcţii genetice primare: **funcţia autocatalitică**, realizată în procesul replicării sale şi **funcţia heterocatalitică** realizată în procesul dirijării de către ADN a
sintezei proteinelor (translaţia). Funcţia heterocatalitică a ADN nu poate fi îndeplinită decât prin intervenţia unor intermediari între ADN şi proteine. Aceşti intermediari, cu funcţii diverse, sunt reprezentaţi de diferite categorii de acizi ribonucleici (ARN) celulari; ADN servind drept matriţă pentru sinteza tuturor categoriilor de ARN (ARN_m, ARN_r, ARN_t), dar numai ARN_m conţine instrucţiuni pentru sinteza proteinelor. În acest proces se realizează cel de al doilea tip de transfer informaţional, de la ADN la ARN; în cadrul replicării realizându-se primul tip de transfer informaţional de la ADN parental la ADN progen.

Transcripţia genetică are loc în nucleu şi este realizată prin intervenţia enzimei ARN-polimeraza a cărei acţiune catalitică se realizează numai prin asocierea sa cu o matriţă ADN, fiind dependentă de ADN pentru a realiza sinteza ARN. ARN-polimeraza are capacitatea de a recunoaşte cu mare exactitate secvenţe specifice de baze azotate de pe matriţa ADN,

realizând polimerizarea ribonucleotidelor trifosfat libere: ATP (adenozintrifosfat), GTP (guanozintrifosfat), CTP (citozintrifosfat) şi UTP (uraciltrifosfat) în direcţia 5' – 3' în timp ce matriţa ADN este citită în direcţia 3' – 5' (fig. 2.9.).

Polimerizarea ribonucleotidelor se realizează în virtutea complementarităţii de baze azotate în care A din matriţă se uneşte prin două punţi de hidrogen cu uracilul (**U**) înlocuitorul timinei în ARN, **T** din matriţa ADN se uneşte prin două punţi de hidrogen cu **A** din ribonucleotide, **G** cu **C** şi respectiv **C** cu **G** prin câte trei punţi de hidrogen. În mod normal, doar una din cele două catene a ADN sunt transcrise pentru sinteza ARN. Deoarece creşterea lanţului ARN este complementar la această catenă numită **matriţă**, sau **catena antisens**, transcriptul are aceeaşi direcţie 5' - 3' şi secvenţele de baze azotate (cu excepţia **U** care înlocuieşte **T**) sunt identice cu catena ADN opusă, nonmatriţă numită **catena sens** sau **codificatoare** care nu se transcrie. Pentru recunoaşterea secvenţelor de baze azotate a unei gene se obişnuieşte să se arate doar secvenţele ADN de pe catena sens.

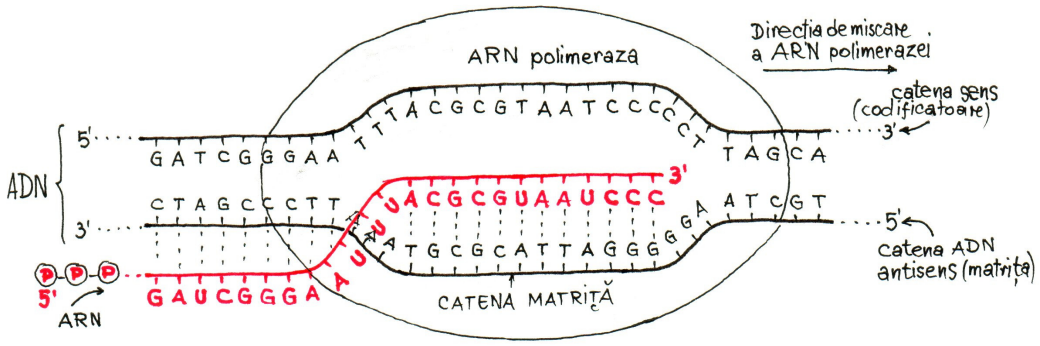


Fig. 2.9. Faza de elongaţie a trascripţiei. ARN–polimeraza separă cele două catene ADN pe o lungime de 18 perechi baze formând un "ochi de transcripţie". Doar o singură catenă ADN este folosită ca matriţă.

Genele care conţin informaţia genetică pentru sinteza ARN_m ce va fi translat în proteine şi enzime specifice sunt denumite **gene structurale** (fig. 2.10).

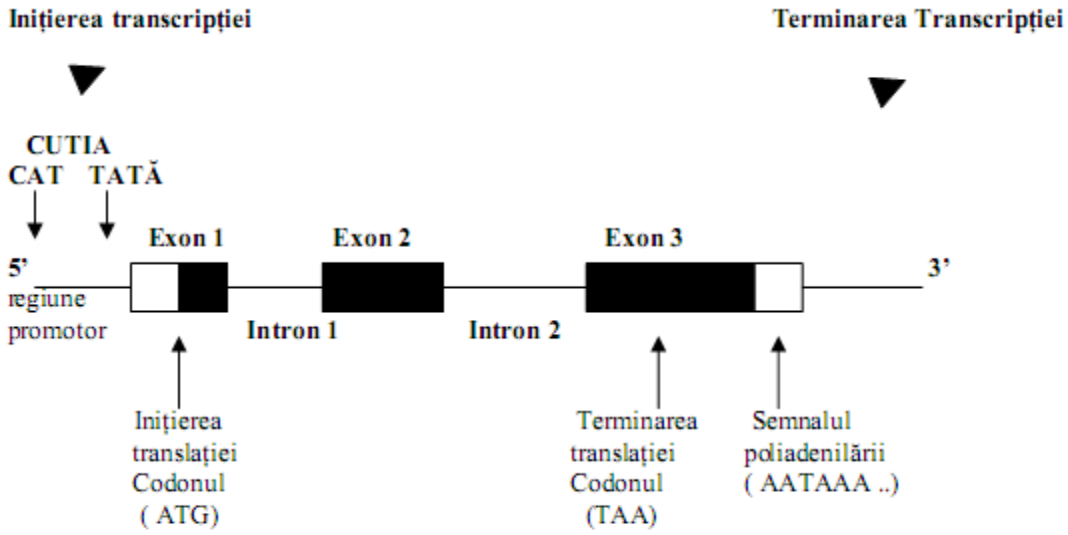


Fig. 2.10. Structura tipică a unei gene structurale umane

Gena structurală la eucariote este alcătuită din două regiuni: o regiune transcriptibilă şi una de reglare: promotorul. Regiunea transcriptibilă la marea majoritate a genelor structurale este discontinuă (spliced genes). Această discontinuitate rezultă din alternanţa exonilor (secvenţe de nucleotide care codifică aminoacizii din proteine) şi a intronilor (secvenţe mai lungi de nucleotide noninformaţionale care debutează cu dinucleotidele GT şi se termină cu
dinucleotidele AG. La capătul 5' al regiunii transcriptibile, adiacent primului exon, se găseşte codonul universal de iniţiere, ATG de pe catena sens.

Promotorul este un fragment din macromolecula de ADN format din 200 pb situate tot în extremitatea 5' a genei structurale, în faţa codonului ATG şi serveşte iniţierii transcripţiei. Elementele promotorului cuprind următoarele secvenţe ADN:

- **cutia TATA**, sau cutia Hogness, adesea secvenţa TATAAA ori o variantă situată la o distanţă de aproximativ 25 pb în amonte (-25) faţă de locul de iniţiere a transcripţiei. Legarea corectă la nivelul TATA a factorului de transcripţie specific şi a ARN-polimerazei II permite sinteza normală a capătului 5' a ARN_m **precursor**.

- **cutia GC** este prezentă în multe gene inclusiv genele esenţiale (housekeeping genes) conţinând variante ale **secvenţei consens** GGGCGGG.

- **cutia CAAT** (sau cutia CAT), situată la o distanţă de –80 pb în faţa codonului de iniţiere şi este cea mai puternică determinantă a eficienţei promotorului.

Secvenţele ADN care cresc activitatea transcripţională, cum ar fi casetele GC şi CAAT, sunt cunoscute ca intensificatori (enhancers). Există de asemenea elemente reglatoare negative sau represori (silencers) care inhibă transcriăţia

Aceste elemente ale promotorului cu secvenţe scurte acţionează ca semnale de recunoaştere pentru factorii de transcripţie ubicvitari care include genele HOX, PAX şi genele proteinelor fixatoare de Zn (zinc finger genes) şi care se leagă de ADN pentru a ghida şi activa ARN polimeraza.

Genele homeotice (HOX, gr. "homoios" = similar, asemănător) conţin o secvenţă similară de 180 pb (perechi de baze) care sunt caracteristice pentru genele implicate în controlul dezvoltării spaţiale a segmentelor organismului. Proteinele codificate de aceste gene conţin un homeodomeniu alcătuit din 60 de aminoacizi. Aceste proteine sunt factori de transcripţie ce specifică diferenţierea celulară. La om s-au identificat patru grupe de gene HOX:

Tabelul 2.1. privind grupele de gene HOX la om

Grupa	Numărul de gene	Localizarea cromozomială
HOX A (= HOX 1)	**11(1-7, 9-11,13)**	**7P**
HOX B (= HOX 2)	**10 (1-9; 13)**	**17q**
HOX C (= HOX 3)	**9 (4-6, 8-13)**	**12q**
HOX D (= HOX 4)	**9 (1, 3, 4, 8-13)**	**2q**

A se observa că genele HOX care poartă acelaşi număr sunt paraloage, de exemplu HOX D 13 prezintă o omologie mai mare cu HOX A13 şi HOX C13 decât cu alţi HOX C13 membrii ai grupului HOX D.

În fiecare grup HOX există o corelaţie lineară directă între poziţia genei şi expresia temporală şi spaţială, o observaţie care dovedeşte că aceste gene joacă un rol crucial în morfogeneza timpurie. De exemplu, genele HOX – A13 D13 determină dezvoltarea degetelor de la mâini

Mutaţii în gena HOX 13 acum se ştie că rezultă într-o rară anormalitate a dezvoltării braţului cunoscut sub numele de **sinpolidactilie**, având o moştenire autozomal dominantă. Se caracterizează prin adiţionarea unui deget între degetele trei şi patru care sunt unite.

Având în vedere că sunt 39 de gene HOX este surprinzător că nu s-au găsit alte sindroame sau malformaţii atribuite mutaţiilor în genele HOX. O posibilă explicaţie ar fi că

cele mai multe mutaţii ale acestor gene sunt atât de devastatoare încât embrionul nu poate supravieţui.

Genele PAX (paired-box) sunt formate dintr-o secvenţă ADN care codifică aprximativ
130 aminoacizi. Aceste proteine de circa 130 aminoacizi se leagă de ADN şi au rol de factori de control ai transcripţiei, jucând un rol important în dezvoltarea normală a organismului.
S-au identificat 9 gene PAX; pierderea funcţiei în urma mutaţiei genelor PAX 3 şi PAX 6 cauzează sindromul Waardenburg tipul 1 şi respectiv aniridia. Sindromul Waardenburg tipul 1 manifestă o moştenire dominant autozomală caracterizată prin pierderea senzorineurală a auzului, zone de depigmentare şi iris heterocrom. Aniridia este partea dominantă a sindromului WAGR care se datorează unei deleţii contigue a locusului PAX 6 de pe cromozomul 11p13.

Genele "Zinc-finger" (genele proteinelor fixatoare de Zn) codifică sinteza proteinelor
ce formează complexe cu ionii de Zn, ele având roluri importante în reglarea dezvoltării organismului. Gena GL13 de pe cromozomul 7 este implicată în tulburări de dezvoltare; deleţii largi ori translocaţii ce implică gena GL13 cauzează cefalopolisindactilia Grieg care se caracterizează prin anormalităţi ale capului, picioarelor şi mâinilor cum ar fi polidactilia şi sindactilia.

Genele T-box (TBX) sunt răspândite peste tot în genomul uman cu anumite familii de gene formând mici grupuri de gene. Unul din aceste grupuri de pe cromozomul 12 conţin genele TBX3 şi TBX5. Pierderea funcţiei datorită mutaţiilor în gena TBX5 cauzează sindromul Holt-Oram. Această tulburare autozomal dominantă este caracterizată prin anormalităţi congenitale ale inimii, cea mai notabilă fiind defecte ale septului atrial şi defecte ale braţelor care se poate manifesta de la o uşoară hipoplazie a degetului mare până la absenţa antebraţelor.

ADN este copiat cu fidelitate în ARN_m şi la fel ca ADN-polimeraza şi ARN-polimeraza este lipsită de "spirit creator". Ea funcţionează ca o maşină de copiat, transcriind cu exactitate secvenţele ADN în secvenţe ARN_m în trei etape: iniţierea la nivelul promotorului, alungirea şi terminarea transcripţiei când ARN-polimeraza recunoaşte situl de terminare a secvenţei din ADN ce trebuie transcrisă (proteina rho), rezultând molecule primare de ARN_m, adică ARN_m precursor înainte ca moleculele de ARN_m să părăsească nucleul, ele suferă nişte modificaţii numită **procesare post-transcripţională a ARN_m** în care ARN_m precursor devine ARN_m matur. Acest proces are loc în două faze:

a.- ARN_m precursor care a copiat informaţia genetică a genei structurale conţine atât exonii cât şi intronii transcrişi. Apoi, tot în nucleu are loc procesul de prelucrare, prin care secvenţele modificatoare, intronii sunt excizaţi iar exonii noncontingui sunt ansamblaţi (lipiţi) formând un ARN_m matur mai scurt, proces numit joncţiunea exonilor sau "matisarea" exonilor sau încă reacţia "splicing" (fig. 2.11.). Un nivel de complexitate suplimentară se adaugă procesului de transcripţie, prin matisarea alternativă a exonilor rezultând diferite combinaţii ale ARN_m matur care vor fi traduşi în proteine. Ansamblul de proteine codificate de genomul uman sau proteomul, poate fi mult mai vast decât ansamblul genelor din două motive: primul, s-a estimat că aproximativ jumătate din genele umane sunt matisate alternativ în exoni şi introni şi apoi exonii prin translaţie produc diferite proteine. Al doilea, după translaţie, proteinele sunt modificate; s-a apreciat că pentru fiecare genă se produc trei proteine modificate şi cu funcţii diferite.

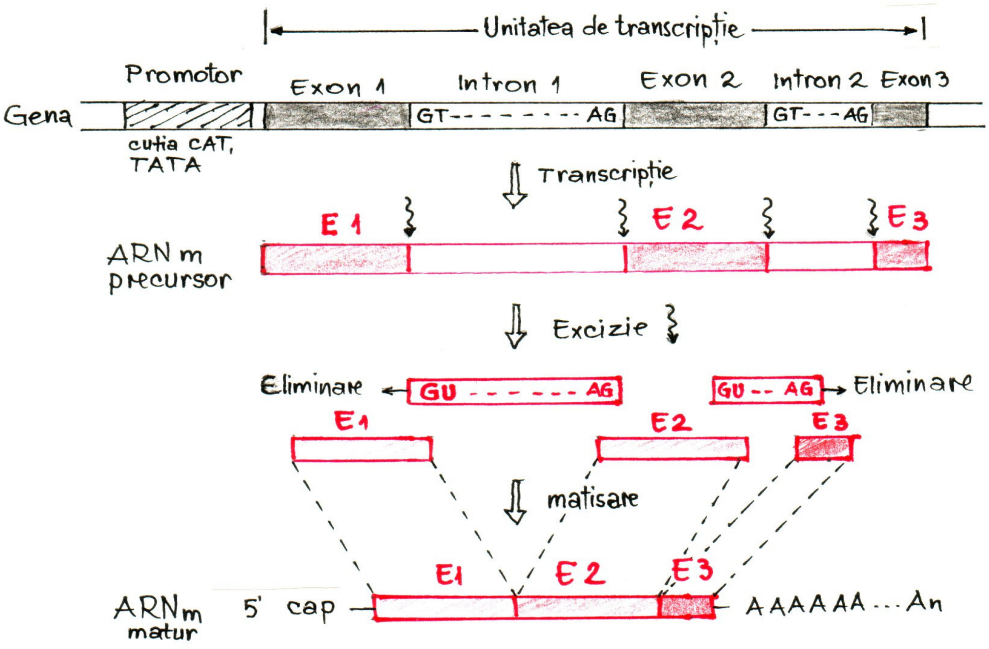


Fig. 2.11. Matisarea ARN_m implică clivajul endonucleolitic şi îndepărtarea segmentelor intronice ale ARN apoi joncțiunea segmentelor exonice.

b. – Modificarea celor două extremități ale ARN_m: curând după transcripție, ARN_m nativ este modificat prin adiția la capătul 5' al moleculei a unor nucleotide metilate (7-metil-guanozină) aranjate într-o conformație specială numită "cap" care facilitează transportul ARN_m în citoplasmă şi atașarea lui la ribosomi cât şi protecția transcriptului ARN de degradarea lui de către exonucleazele celulare.

Desprinderea ARN_m la capătul 3' de matricea ADN implică atașarea a circa 200 de nucleotide ce conțin adenină sau complexul poli-A. Adiția acestui capăt poli-A la transcriptul ARN la un sit în aval de o secvență specifică de 6 nucleotide (AAUAAA) facilitează transportul moleculelor de ARN_m în citoplasmă şi determină o rezistență mai mare a ARN_m la digestia exonucleazelor, funcții similare cu a capătului 5' "cap".

2.3.2. Translația

După transcripția şi transmisia mesajului genetic din ADN nuclear în citoplasmă, secvența nucleotidelor din ARN_m este convertită într-o secvență specifică de aminoacizi în proteină. Procesul se numeşte **translație**, întrucât "limbajul" nucleotidelor este tradus în "limbajul" celor 20 tipuri de aminoacizi (fig. 2.12.).

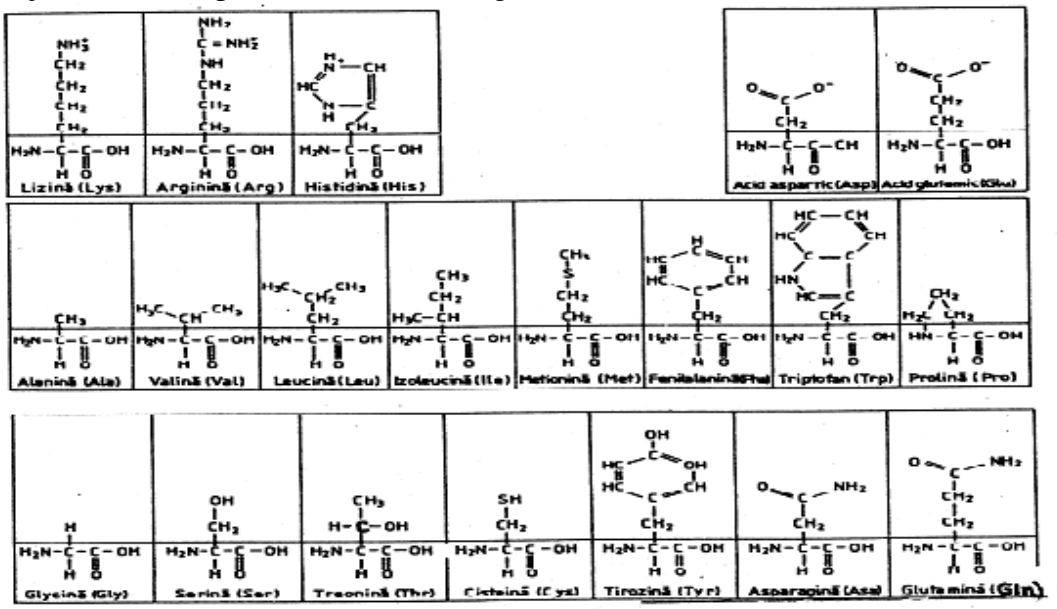


Fig. 2.12. Structura celor 20 de aminoacizi care intră în compoziția proteinelor.

Catenele polipeptidice sunt sintetizate prin aranjarea riguroasă a aminoacizilor într-o anumită ordine; ea este asigurată de către **codul genetic**, un sistem de corespondențe dintr-o anumită secvență de trei nucleotide (codon) din ARN_m şi fiecare din cei 20 de aminoacizi. Codul genetic este un fel de dicționar bilingv "nucleotide – aminoacizi".

ARN_m matur migrează din nucleu în citoplasmă unde se asociază cu **ribozomii**, locul sintezei proteice. Ei sunt slcătuiți din două subunități formați din ARN_r şi proteine specifice ribozomului. În ribozomi ARN_m formează matrița pe care se formează o secvență specifică de aminoacizi. În citoplasmă există o altă formă de ARN numit **ARN de transfer** sau ARN_t (fig. 2.13.). Pentru încorporarea aminoacizilor în catena polipeptidică, aminoacizii trebuie mai întâi activați în prezența ATP şi a unei enzime specifice, aminoacil-ARN_t-sintetaza.

Există 20 de enzime pentru fiecare din cei 20 de aminoacizi esențiali. Fiecare enzimă recunoaşte specific un anumit aminoacid şi după activare, îl transferă pe ARN_t corespunzător lui, formând un complex aminoacid-ezimă-ARN_t, care se dirijează spre ribosomi. Formarea ribosomului activ reprezintă şi momentul **inițierii translației**. ARN_m se fixează pe subunitatea mică a ribosomului cu codonul inițiator AUG aflat la capătul 5'. În dreptul acestui codon se ataşează primul ARN_t care are anticodonul UAC (complementar codonului inițiator) şi poartă aminoacidul metionină.

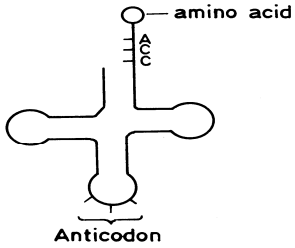


Fig. 2.13. ARN de transfer

Apoi se fixează unitatea mare a ribosomului pe care se află două situs-uri (lăcaşe) numite P (peptidil) şi A (aminoacil). Primul ARN_t se odată ce direct în poziția P, apoi al doilea ARN_t corespunzător codonului din ARN_m se odată ce în poziția A. Ribosomul înaintează cu trei nucleotide (cadru de lectură), el se mişcă de-a lungul ARN_m în maniera unui fermoar; primul ARN_t este eliberat din poziția P care va fi ocupat de al doilea ARN_t. În acest moment aminoacidul **1** se leagă peptidic de aminoacidul **2**, în prezența peptidil-transferazei; astfel începe sinteza proteinei (fig. 2.14.). Urmând acelaşi mecanism, prin deplasarea ribosomului în lungul catenei de ARN_m, se produce creşterea sau **elongația** lanțului polipeptidic.

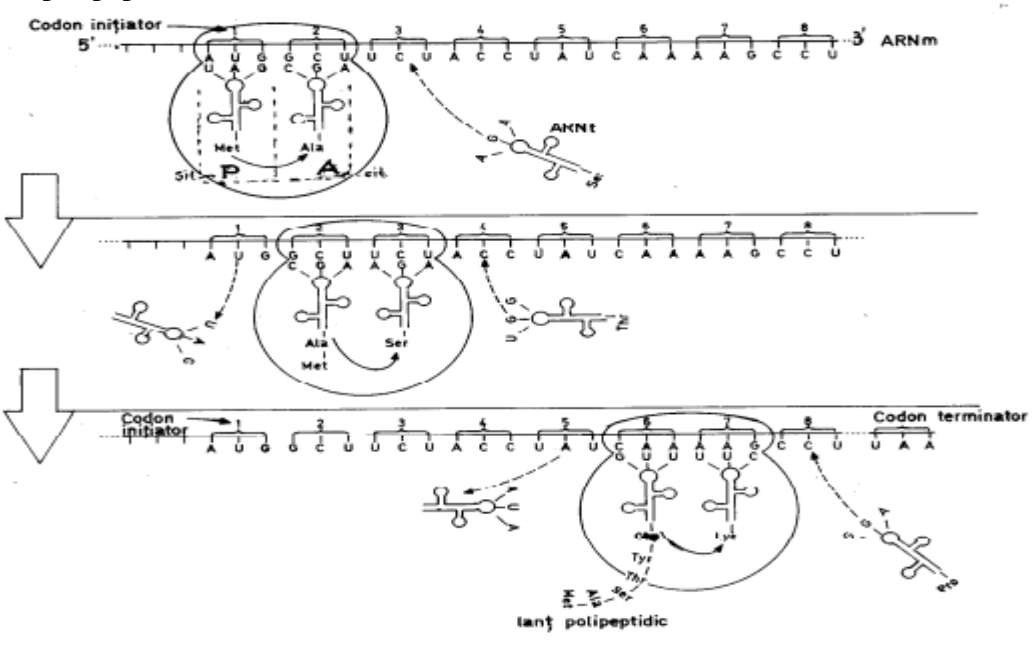


Fig. 2.14. Sinteza proteinelor

Pe măsura avansării unui ribosom, alți ribosomi pot începe lectura mesajului din ARN_m formându-se un polisom, care va sintetiza mai multe molecule proteice identice.

Terminarea sintezei se face în momentul în care pe molecula de ARN_m apare un codon de terminare (UAA, UAG sau UGA) care nu semnifică nici un aminoacid. Ribosomul se desprinde de pe ARN_m şi se desface în cele două componente. ARN_m se dezintegrează iar proteina sintetizată se organizează spațial pentru a deveni biologic activă.

O singură genă poate fi transcrisă în mii de molecule de ARN_m şi fiecare ARN_m poate fi translat în mii de polipeptide. O hematie, de exemplu, conține $5x10^8$ copii a lanțului **β** al hemoglobinei, dar celula precursoare nucleată are doar două copii ale genei lanțului **β**.

2.3.3. Procesarea post-translațională

În afara mecanismelor care controlează sinteza proteinelor la nivelul transcripției şi translației, există alte mecanisme de reglare ce intervin după translație. Secvența aminoacizilor determină forma şi funcția proteinelor. Forma proteinei este modificată ulterior într-un fel sau altul astfel că-i modifică funcția, dar aceste schimbări nu sunt conrolate de codul genetic şi se numesc modificări post-translaționale.

De exemplu: formarea insulinei din sulină, a trombinei din protrombină, a fibrinei din fibrinogen, formarea unor punți disulfidice covalente între cisteină, introducerea unor molecule sau radicali noi (iod la molecula de tirozină şi formarea tiroxinei, etc.). Prin aceste modificări se produce o activare a proteinelor, care devin astfel funcționale.

2.4. Codul genetic

Informația genetică este înscrisă în ADN sub forma unei secvențe de patru nucleotide (A, G, T şi C); ea este tradusă în proteină, prin aşezarea secvențială a celor 20 de aminoacizi. Întrucât există o colinearitate între structura genei, ca secvență definită de nucleotide, şi cea a proteinei pe care o determină se poate conchide că celulele posedă un sistem de corespondență între nucleotidele din ADN şi aminoacizii din proteină. Acest sistem de echivalențe, în care la o anumită secvență de nucleotide (codon) va corespunde un anumit aminoacid prezent în proteină, se numeşte **cod genetic**. Dacă unui codon îi corespunde un singur aminoacid, un aminoacid poate fi codificat de mai mulți codoni de exemplu: arginina este codificată de 6 codoni, valina de 4 codoni, etc.

Prin combinarea celor patru tipuri de baze azotate rezultă 64 de codoni ($4^3 = 64$), dintre care 61 codifică cei 20 de aminoacizi iar trei sunt codoni terminatori (fig. 2.15.).

A doua nucleotidă

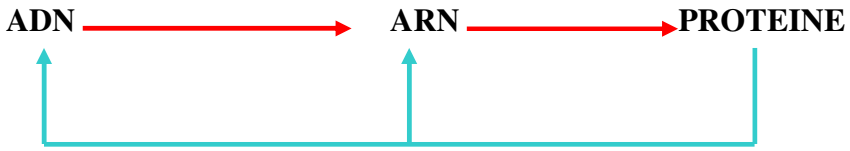
Prima nucleotidă a codului 5'	U	C	A	G	A treia nucleotidă 3'
U	UUU, UUC Fenil-alanină; UUA, UUG Leucină	UCU, UCC, UCA, UCG Serină	UAU, UAC Tirozină; **UAA** Stop; **UAG** Stop	UGU, UGC Cisteină; **UGA** Stop; UGG Triptofan	U C A G
C	CUU, CUC, CUA, CUG Leucină	CCU, CCC, CCA, CCG Prolină	CAU, CAC Histidi-na.; CAA, CAG Glutami-nă	CGU, CGC, CGA, CGG Arginină	U C A G
A	AUU, AUC, AUA Izo-leucină; **AUG** Metionină	ACU, ACC, ACA, ACG Treonină	AAU, AAC Aspara-gină; AAA, AAG Lizină	AGU, AGC Serină; AGA, AGG Arginină	U C A G
G	GUU, GUC, GUA, **GUG** Valină	GCU, GCC, GCA, GCG Alanină	GAU, GAC Acid aspartic; GAA, GAG Acid glutamic	GGU, GGC, GGA, GGG Glicină	U C A G

Fig. 2.15. Codul genetic ARN.

Codul genetic prezintă următoarele caracteristici:

- este **universal**, adică cu mici excepţii este identic la toate speciile;
- este **degenerat**: toţi aminoacizii cu excepţia metioninei şi a triptofanului sunt codificaţi de mai mulţi codoni;
- este **nesuprapus**: doi codoni n-au nucleotide comune;
- nu are **virgule**: parcurgerea codului se face fără pauze;
- este lipsit de **ambiguitate** deoarece unui codon dat nu-i corespunde decât un singur aminoacid, totdeauna acelaşi.

Relaţiile complexe dintre ADN, ARN şi proteine poate fi prezentat după cum urmează:



Proteine specializate catalizează atât sinteza ARN cât şi pe cea a ADN. Fluxul ciclic de informaţie are loc în toate celulele şi s-a numit **dogma centrală** a biologiei moleculare.

În timp ce ADN stochează informaţia pentru sinteza proteinelor şi ARN îndeplineşte instrucţiunile codificate în ADN, proteinele sunt responsabile pentru cele mai multe activităţi biologice, iar sinteza lor reprezintă esenţa activităţii celulare.

2.5. Proteinele

Proteinele ocupă un loc central în dezvoltare şi în structura organismelor.

- enzimele – reglează transformările organice, atât sintezele (anabolism) cât şi degradările (catabolism). Poartă numele de catalizatori.

- **proteinele structurale** – formează ”armătura” şi tramele (citoscheletul celulei) spaţiilor intracelulare în care celulele se scaldă. Altele contribuie la formarea acestei reţele de

comunicare chimică care asigură legătura dintre celule şi organe, şi prin informaţia constantă a părţilor, permite menţinerea ansamblului într-o stare stabilă numită **homeostazie**. Diverse tipuri de proteine participă la formarea acestei reţele. Unele dintre acestea cum sunt **hormonii**, constituie **semnalele**. Altele formează **receptorii** care recunosc semnalele. Astfel activaţi, receptorii declanşează o serie de reacţii pentru a răspunde la informaţia pe care au primit-o.

Nu toate semnalele şi toţi receptorii reprezintă substanţe proteice. Poate fi vorba de alte molecule, cum ar fi polizaharide sau de lipide cum ar fi prostaglandinele. Semnalele şi receptorii pot şi ele să aibă o structură complexă cu o parte proteică şi alta nonproteică.

- anticorpii – reprezintă sistemul defensiv cu rol în apărarea organismului la agresiunea externă la care-i supus. Aceste molecule sunt controlate şi sintetizate de gene.

2.6. Reglarea genetică

Genele codifică secvenţele aminoacizilor care formează mii de proteine din care sunt alcătuite organismele. Proteinele sintetizate crează sistemul osos, muscular, endocrin, digestiv, imunitar şi cel mai important pentru comportament, sistemul nervos.

Genele nu pompează orbeşte produsul lor, adică proteinele. Când produsele genelor sunt necesare celulei, se sintetizează o mulţime de copii ale ARNm, astfel, rata sintezei ARNm este crescută. Tocmai prin citirea acestei fraze se modifică rata transcripţiei genelor pentru sinteza neurotransmiţăto- rilor specifici. Deoarece ARNm are o existenţă de doar

câteva minute după care se dezintegrează şi în consecinţă nu mai este translat în proteine, modificarea ratei de transcripţie a ARNm este folosită pentru controlul genelor.

În anumite cazuri, **intronii** – părţi ale genelor care sunt transcrise în ARN iar apoi matisaţi înainte ca ARNm să părăsească nucleul – reglează transcripţia genei. Singura funcţie a multor gene este de a regla transcripţia altor gene mai degrabă decât să codifice pentru proteine. Figura 2.16 înfăţişează felul în care funcţionează reglarea genetică.

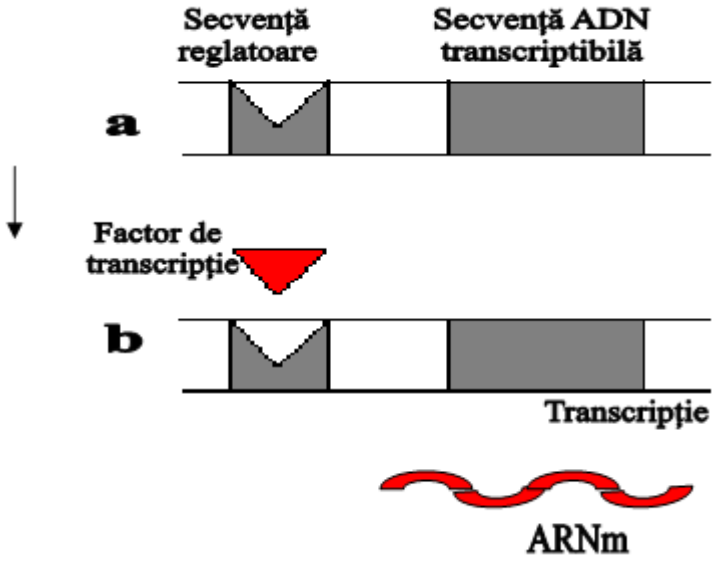


Fig 2.16. Factorii de transcripţie reglează genele prin controlul sintezei ARNm.a) O secvenţă reglatoare în mod normal împiedică transcripţia genei saleb) Dar când un anumit factor de transcripţie se leagă de secvenţa reglatoare, gena este liberă să fie transcrisă.

Multe gene includ secvenţe reglatoare care, în mod normal, blochează gena de a fi transcrisă. Dacă o moleculă specifică, adică un factor de transcripţie se leagă de secvenţa reglatoare, aceasta va derepresa gena, eliberând-o pentru transcripţie. De cele mai multe ori, reglarea genei implică mai multe mecanisme care acţionează ca un comitet votând asupra creşterii sau descreşterii transcripţiei. Adică, mai mulţi factori de transcripţie acţionează concertat pentru reglarea ratei de transcripţie specifică a ARNm.

Mecanisme similare conduc de asemenea la modificări ale **dezvoltării** pe termen lung. Întrebarea cheie asupra dezvoltării este, cum are loc diferenţierea, cum începem viaţa ca o singură celulă şi ajungem la 100 de trilioane de celule, toate având acelaşi ADN dar cu o mulţime de funcţii diferite. Anumite aspecte de bază ale dezvoltării sunt programate în gene. De exemplu, noi avem 39 de gene HOX (homeotice), asemănătoare cu genele din cele mai multe animale, care controlează sincronizarea dezvoltării diferitelor părţi ale corpului. Aceste gene cât şi altele de acest fel au fost tratate în această secţiune.

Problema esenţială este că o mulţime de gene reglează transcripţia altor gene ca răspuns atât la mediul intern cât şi la cel extern. Dar cea mai importantă parte a acestui mediu este climatul genetic furnizat de alte gene. Acum se crede că mult mai mult ADN este investit în genele reglatoare decât genele structurale care codifică pentru proteine.

Cu toate că genetica comportamentului s-a preocupat în primul rând de genele structurale, metodele sale sunt la fel de adecvate pentru detectarea variaţiunilor genetice care se ivesc din reglajul genetic. De exemplu, gemenii identici vor avea gene identice pentru procesele de reglare genetice care vor fi codificate în ADN în momentul concepţiei. Modificările rezultate din reglarea genei ca răspuns la influenţa mediului, poate să difere pentru gemenii identici şi vor fi atribuite pe bună dreptate mediului.

2.7. Mutaţiile genetice

Cu toate că s-a dovedit a fi de o mare stabilitate, materialul genetic nu este imuabil, putând să se distingă prin modificări bruşte, neprevăzute şi definitive. Orice modificare **permanentă** în secvenţa sau aranjarea moleculei de ADN, având un caracter **întâmplător** şi **ereditar** se numeşte *mutaţie.*

În funcţie de mărimea materialului genetic nuclear interesat distingem următoarele trei categorii:

a. Mutaţii genomice : apar ca urmare a modificării numărului diploid de cromozomi ce poate interesa toţi cromozomii sub forma unor seturi haploide suplimentare (poliploidie) sau numai unul sau doi cromozomi (aneuploidie). **Poliploidia** se caracterizează prin prezenţa în plus a unuia sau mai multor seturi haploide (n=23) de cromozomi, faţă de numărul diploid normal (2n=46). Singurele poliploidii identificate la om sunt **triploidia** (3n=69) şi tetraploidia. Cauza cea mai frecventă de triploidie este determinată de eroarea de fecundare denumită dispermie, apărută prin fecundarea dublă a unui ovul. **Tetraploidia** este de obicei consecinţa unei erori mitotice, denumită endoreduplicare, apărută în prima diviziune a zigotului.

Ca urmare a modificărilor importante ale materialului genetic din poliploidii se produc anomalii fenotipice deosebit de grave, letale, ce determină pierderea foarte precoce, în primele săptămâni a produsului de concepţie.

Aneuploidia apare ca urmare a pierderii unui cromozom (monosomie 2n-1) sau prezenţei în exces a unui cromozom (trisomie 2n+1) sau a doi cromozomi (tetrasomie 2n+2). Pot fi interesaţi atât cromozomii autozomali cât şi cei sexuali.

La specia umană majoritatea trisomiilor complete sunt letale, ducând la apariţia avorturilor spontane precoce, excepţie făcând trisomiile autozomale a cromozomilor 21, 18, 13, 8 sau trisomiile gonozomale (XXX, XXY, XYY).

Efectele fenotipice ale monosomiilor sunt şi mai grave decât ale trisomiilor, la om singura monosomie viabilă ste cea a cromozomului X (Sindromul Turner).

Aneuploidiile sunt determinate de erori apărute în meioză:

- nondisjuncţie cromozomială, în meioza I
- nondisjuncţie cromatidiană, în meioza II
- întârziere anafazică, atât în meioza I cât şi în meioza II

b. Mutaţii cromozomiale , se numesc şi anomalii structurale deoarece apar ca urmare a unor remanieri ce implică câştig sau rearanjarea unor segmente din structura cromozomilor. De exemplu: microdeleţii (Sindromul Prader-Willi 15q11 – q13, Sindromul Angelman 15q11 – q13, Sindromul Williams 7q11 – 23).

Mutaţiile genomice şi cele cromozomiale au fost reunite sub denumirea de ***anomalii cromozomiale.***

c. Mutaţiile genice reprezintă o modificare moştenită în secvenţa nucleotidică a unei gene. Aceste mutaţii au drept consecinţă formarea de **variante alelice** ale unei gene normale (numite polimorfisme) – cum ar fi alelele responsabile de diferenţele pe care Mendel le-a găsit la mazăre, pentru Coreea Huntington, pentru PKU, pentru trăsături de comportament complexe cum ar fi schizofrenia şi capacităţile cognitive.

O mutaţie care are loc în gameţi se moşteneşte, în schimb o mutaţie care are loc în celule somatice (mutaţie somatică) nu se moşteneşte dar ele joacă un rol în procesul de îmbătrânire sau reprezintă un factor esenţial în apariţia şi evoluţia neoplasmelor.

Mutaţia unei singure baze (mutaţie punctiformă) poate rezulta în inserţia unui aminoacid diferit într-o proteină alterând astfel funcţia proteinei. Se pare că mutaţiile prin **substituţie** formează cele mai multe dintre mutaţiile întâlnite în biologia şi medicina umană. Exemplul cel mai concludent îl constituie hemoglobinele anormale. Hemoglobina normală HbA este constituită din patru lanţuri polipeptidice: două lanţuri identice α (alfa), compuse fiecare din 141 de aminoacizi şi două lanţuri identice β (beta), formate fiecare din 146 de aminoacizi. Secvenţa aminoacizilor celor două tipuri de lanţuri este cunoscută. Ca şi alte

proteine, fiecare lanț de hemoglobină are un grup prostetic numit hem (există deci patru hemuri).

Exemplul cel mai cunoscut de substituție rămâne HbS. Se cunoaşte de multă vreme că hematiile unor indivizi îşi schimbă forma când presiunea de oxigen scade. Ele se alungesc şi iau forma unor secere (siklemie, sikle=seceră). Particularitatea este ereditară. Din uniunea indivizilor care manifestă în condiții particulare fenomenul de sickling (aceştia sunt heterozigoți pentru o mutație HbA/HbS) pot rezulta copii cu anemie gravă, frecvent letală.

S-a arătat că diferențele dintre cele două hemoglobine sunt minime: un singur aminoacid, ***acidul glutamic*** de pe lanțul β din poziția a şasea a fost înlocuit cu ***valina***. Altfel spus, a avut loc substituția nucleotidului A din codonul GAG care specifică aminoacidul glutamina cu nucleotidul U rezultând astfel codonul GUG care specifică aminoacidul valina. Iată secvența primilor şase aminoacizi:

	1	2	3	4	5	6	7	8	
HbA =	Val -	His -	Leu -	Thr -	Pro -	Glu -	Glu -	Lis.....	146
HbS =	Val -	His -	Leu -	Thr -	Pro -	Val -	Glu -	Lis.....	146

Cu excepția acestei substituții nu mai există nici o deosebire între HbA şi HbS. După descoperirea HbS s-au descoperit cel puțin alte 300 de hemoglobine anormale, toate fiind consecința înlocuirii unui singur aminoacid. Substituirile au loc fie în lanțul α, fie în lanțul β, în poziții diferite.

Mutațiile punctiforme sunt mult mai numeroase decât s-a presupus până acum. Doar 20-25% nu au nici un efect clinic, deoarece datorită degenerării codului genetic noul triplet poate codifica acelaşi aminoacid. Dintre celelalte 70-75% nu alterează structura biochimică a proteinei, acestea sunt mutații neutre. Numai o mică minoritate are consecințe negative.

O mutație care determină deleția unui nucleotid este mai vătămătoare decât o substituție, pentru că lipsa unei baze azotate schimbă cadrul de citire a codului tripletic, producând o decalare a cadrului de lectură a codului genetic (mutații „frame shift"), lectura este incorectă şi se sintetizează o proteină în care toți aminoacizii situați dincolo de locul deleției, vor fi modificați. De exemplu, deleția bazei a doua a codonului din ADN, TAC ar determina următoarea configurație:

TAC – AAC – CAT -			devine	TCA – ACC.....	
Met.	Leu	Val		Ser	Trp

O genă oarecare, poate avea mutații în mai multe situri. Un exemplu extrem îl reprezintă cele peste 60 de mutații diferite găsite în gena responsabilă pentru PKU, unele determinând forme uşoare ale tulburării. Alt exemplu, Coreea Huntington cauzată de amplificarea tripletului CAG în primul axon al genei localizate pe cromozomul 4 (4p16). Alelele normale au între 11 – 38 de repetiții a codonului CAG în capătul proximal al genei care sintetizează o proteină (huntingtina) larg răspândită în creier. Pentru cei cu tulburarea Huntington repetițiile se situează între 39 şi peste 100. Proteina deteriorată de atâtea exemplare în plus de acid glutamic îşi va reduce funcția, conferindu-i o nouă proprietate care se manifestă în tulburările Huntington.

Aproximativ 3 milioane din cele 3 miliarde de perechi de baze pe care le avem diferă de la o persoană la alta. Cu alte cuvinte, indivizii se deosebesc între ei prin aproximativ 3 milioane de perechi de baze azotate, ceea ce certifică marea diversitate umană. Cele mai multe mutații nu au loc în exonii care sunt translați în proteine. Mutațiile, în primul rând, au loc în introni şi în regiunile din ADN care nu sunt transcrise în ARNm şi în acest fel n-au un efect aparent.

2.8. Diferențierea sexuală la om

Înainte de a cerceta acest subiect, este util să considerăm cum are loc diferențierea sexuală şi cum ajung oamenii să se dezvolte într-un dimorfism sexual masculin şi feminin. În timpul dezvoltării timpurii fiecare embrion uman trece printr-o perioadă când este potențial **hermafrodit** , cu o structură ambivalentă şi progonadă. Prin săptămâna a 5-a de gestație gonada (primordia gonadală) apare ca o pereche de creste asociate cu fiecare rinichi embrionic. Celulele embrionare primordiale migrează la aceste creste unde formează **cortexul** la exterior şi **medulara** în interior. Cortexul este capabil să se dezvolte în ovare, în timp ce medulara din interior poate să se dezvolte în testicule. În plus, două seturi de canale nediferențiate, bărbăteşti (canalul Wolff) şi femeieşti (canalul Müller) există în fiecare embrion.

Dacă celulele crestelor genitale au în constituția lor cromozomii **XY,** prin săptămâna a 7-a este inițiată dezvoltarea regiunii **medulare** în testicule. În absența cromozomului Y **cortexul** crestelor genitale formează țesutul ovarian, iar corespunzător unul sau altul din cele două canale degenerează în funcție de prezența în progonadă a cromozomilor de sex. Organele genitale interne se formează din canalele Wolff şi Müller, în luna a III-a embrionară. Aceste canale se găsesc inițial la ambele sexe. Canalele Müller se diferențiază pasiv în sens feminin, formând trompele şi uterul; la persoanele cu testiculi funcționali se produce regresia canalelor Müller iar canalele Wolff se „masculiniziază" activ sub acțiunea hormonilor testicului fetal, formând epididimul, canalele deferente, veziculele seminale şi canalul ejaculator.

La embrionul masculin, o dată cu dezvoltarea testiculelor aceştia secretă doi hormoni (testosteronul secretat de celulele interstițiale Leydig cu rol de a viriliza canalele Wolff, al doilea hormon, secretat de celulele Sertoli, determină regresia canalelor Müller) care sunt esențiali pentru continuarea dezvoltării sexuale masculine.

În absența dezvoltării masculine, în săptămâna a 12-a a dezvoltării fetale ovogoniile din ovare încep să se dividă meiotic rezultând **ovocite primare** (2n). Prin săptămâna a 25-a de gestație toate ovogoniile dispar deoarece s-au diferențiat în ovocite, diviziunea meiotică se opreşte iar ovocitele rămân în stare latentă până la pubertate, care survine 10-15 ani mai târziu. La bărbați, spermatocitele primare nu se produc până la pubertate.

2.8.1. Cromozomul Y şi particularitățile dezvoltării la bărbați

Până de curând s-a crezut că cromozomul Y uman, spre deosebire de cromozomul X este aproape amorf din punct de vedere genetic. Acum se ştie că această supoziție este eronată, cu toate că cromozomul Y conține mult mai puține gene decât cromozomul X. Analize actuale au dovedit că prezintă numeroase gene şi regiuni cu funcții genetice potențiale, unele cu şi altele fără echivalente omoloage de pe X.

De exemplu, ambele capete ale cromozomului Y numite **regiuni pseudoautozomale (PAR)** care împărtăşesc omologie cu regiuni de pe cromozomul X şi cu care sinapsează şi cu care se recombină prin crossing-over în timpul meiozei. Restul cromozomului Y, aproximativ 95% din el, se referă la **regiunea nonrecombinantă a lui Y (NRY)**. Cromozomul uman Y este ilustrat în figura 2.17.

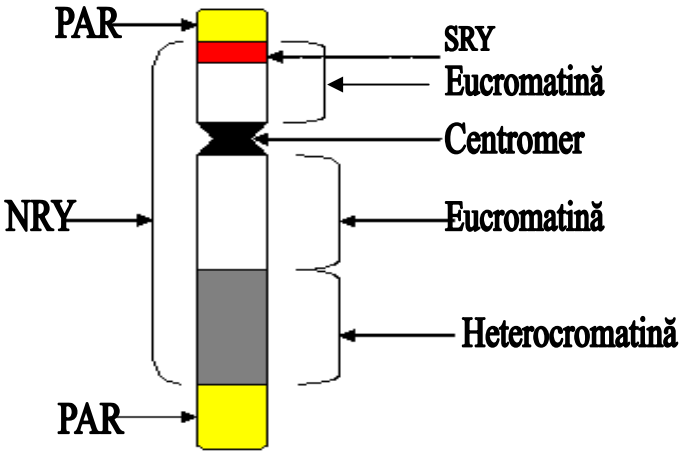


Fig 2.17. Cromozomul uman Y. Variatele regiuni ale cromozomului uman Y.

NRY este divizat aproximativ egal între regiunea eucromatică care conține gene funcționale şi regiune heterocromatică lipsită de gene. În regiunea eucromatică, adiacentă la PAR de pe brațul scurt al cromozomului Y, se află o genă hotărâtoare care controlează dezvoltarea sexuală. Ea se numeşte **SRY** (regiunea Y a determinării sexului).

Deoarece la oameni, absența cromozomului Y duce inevitabil la dezvoltarea feminină, cum este de aşteptat, această genă este absentă de pe cromozomul X. SRY codifică un produs al genei care declanşează în țesutul embrionar gonadal nediferențiat fomarea testiculelor. Produsul genei SRY se numşte **TDF** (factorul de determinare al testiculelor), acesta este prezent şi în testiculele bărbaților adulți.

Dovezi care certifică faptul că SRY este gena responsabilă pentru determinarea sexuală a bărbaților s-a bazat pe abilitatea geneticienilor din domeniul molecular care au identificat prezența sau absența secvențelor ADN în cazul indivilor neobişnuiți, la care structura cromozomilor de sex nu corespunde cu fenotipul lor sexual. De exemplu:

- există foarte rar bărbați care prezintă doi cromozomi XX şi lipseşte cromozomul Y. Adesea, ei au ataşat pe unul dintre cromozomii X regiunea din cromozomul Y care conține gena SRY. De fapt a avut loc o translocație de pe cromozomul Y pe unul dintre cromozomii X.

- femei care au un cromozom X şi unul Y. Cromozomului lor Y aproape întotdeauna îi lipseşte gena SRY.

Aceste observații argumentează puternic în favoarea rolului SRY în declanşarea semnalului primar pentru dezvoltarea masculină.

Figura 2.17. furnizează un tablou mai complet a cromozomului Y. Folosind probe moleculare David Page şi colegii lui au descoperit aproximativ o duzină de gene în regiunile PAR, cele mai multe pe brațul scurt al cromozomului şi circa două duzini în eucromatina zonei NRY. Aceste ultime gene pot fi sortate în două grupe. Prima categorie constă din gene care au o omoloagă pe cromozomul X şi se exprimă într-o mare diversitate de țesuturi la ambele sexe. Genele din acest grup codifică informații pentru funcțiile generale celulare, numite gene esențiale (house keeping functions). Genele din al doilea grup nu prezintă omologie funcțională pe cromozomul X; adesea sunt prezente în copii multiple şi se exprimă doar în testicule. Ele codifică proteine specifice pentru dezvoltarea şi funcția testiculelor. Astfel, produsele multora din aceste gene sunt în mod direct legate de fertilitatea bărbaților. Se crede că multe din sterilitățile masculine din populație pot fi legate de mutațiile acestor gene.

Informațiile precedente infirmă în mod clar aşa numita teorie care înfățişează cromozomul Y ca fiind amorf din punct de vedere genetic. Interesant este faptul că grupul de „gene esențiale" (house keeping genes) Y-linkate**,** cu omologie pe cromozomul X, explică un mecanism de dozaj compensator care egalizează expresia genelor prezente pe cromozomii de sex.

2.8.2.Raportul numeric dintre bărbați şi femei nu este egal cu 1.0

Prezența cromozomilor de sex heteromorfici la sexul masculin dar nu şi la sexul feminin furnizează un potențial mecanism de a produce proporții egale de descendenți masculini şi feminini. Acest potențial îşi are premisa în segregarea cromozomilor X şi Y în timpul meiozei, astfel că jumătate din gameții sexului heterogametic primeşte unul dintre cromozomi şi cealaltă jumătate îl primeşte pe celălalt.

Dat fiind potențialul de producere a unui număr egal din ambele sexe s-a investigat proporția reală a descendenților de sex masculin şi feminin, numit **sex-ratio,** adică raportul dintre numărul băieților şi al fetelor. Sex-ratio se poate evalua pe trei căi:

- sex-ratio primar reflectă raportul dintre numărul de produşi de concepţie masculini şi feminini dintr-o populaţie. S-a estimat că acest raport este între 120-160 băieţi la 100 de fete, dar că mortalitatea fetală (avorturi) la băieţi este mult mai mare decât la fete. Nu se cunoaşte cauza acestei diferenţe redicale de la sex-ratio anticipat de 1.0.

- sex-ratio secundar raportul dintre numărul de nou-născuţi băieţi şi fete. Acest raport este mult mai uşor de stabilit, dar are dezavantajul de a nu putea explica avorturile spontane. Acest raport este în medie de 106 băieţi la 100 de fete, cu variaţii extreme 103-115/100

- sex-ratio terţiar raport dintre numărul de bărbaţi adulţi şi de femei adulte. Echilibrul numeric este atins la 20 de ani în URSS, între 35 şi 39 de ani în Franţa şi la 45 de ani în Belgia. După aceea predomină femeile, în toate populaţiile lumii.

2.9. Diviziunea celulară şi cromozomii umani

În fiecare fiinţă există o substanţă menţionată ca material genetic. Cu excepţia unor viruşi acest material este compus din ADN,care este organizat în unităţi numite **gene**, a căror produs controlează toate activităţile metabolice ale celulelor. ADN-ul cu mulţimea lui de gene este organizat la rândul lui în **cromozomi**, structuri filiforme care servesc ca vehicule pentru transmiterea informaţiei genetice. Macenismul prin care cromozomii sunt transmişi de la o generaţie celulară la alta şi de la organisme la descendeţi este extrem de precis. În cele ce urmează, se va lua în consideraţie felul în care se menţine continuitatea genetică în celule şi organisme.

Două perioade majore ale diviziunii celulare sunt implicate în cadrul organismelor eucariote: mitoza şi meioza. Cu toate că mecanismele celor două procese sunt similare, în multe privinţe rezultatele sunt complet diferite.

2.9.1. Transmiterea materialului genetic prin diviziune de la o celulă la alta. Mitoza

În celulele somatice, materialul genetic dublat în interfază, se distribuie în **mod egal** şi **total** celulelor fiice, prin procesul de diviziune celulară ecvaţională sau mitoză. Rezultă două **celule noi identice** din punct de vedere genetic, atât între ele cât şi cu celula „mamă" din care provin.

Mitoza cuprinde patru faze: profaza, metafaza, anafaza şi telofaza, separate printr-o interfază. În interfază, cromozomii care s-au replicat în faza S, devin vizibili la microscop în **profază**. Fiecare dintre ei este format din două **cromatide**, unite prin **centromer**. Membrana nucleară dispare şi centriolii migrează spre polii celulei.

În **metafază** cromozomii se ataşează cu centromerul lor la filamentele fusului de diviziune, într-un singur plan, la ecuatorul celulei.

Urmează **anafaza**, în care au loc două „evenimente" ce asigură distribuţia **totală şi egală** a materialului genetic:

- clivarea longitudinală a centromerului şi separarea (disjuncţia) cromatidelor (se produce la sfârşitul metafazei şi începutul anafazei)
- migrarea simultană şi cu aceeaşi viteză a cromatidelor spre polii fusului de diviziune (deplasarea este produsă prin scurtarea fibrelor fusului ce unesc polul cu centromerul cromatidei).

În **telofază**, odată cu atingerea polilor începe ultima fază a diviziunii celulare. În acest stadiu membrana celulară se divide, se reconstituie cei doi nuclei şi prin citokineză (divizuniea citoplasmei), rezultă două celule „fiice" care au acelaşi set cromozomic şi deci aceeaşi informaţie genetică(clone).

2.9.2. Ciclul celular

Reprezintă secvența de faze diferite prin care trece o celulă într-o diviziune celulară mitotică şi următoarea. Ciclul celular poate fi împărțit în patru perioade principale:

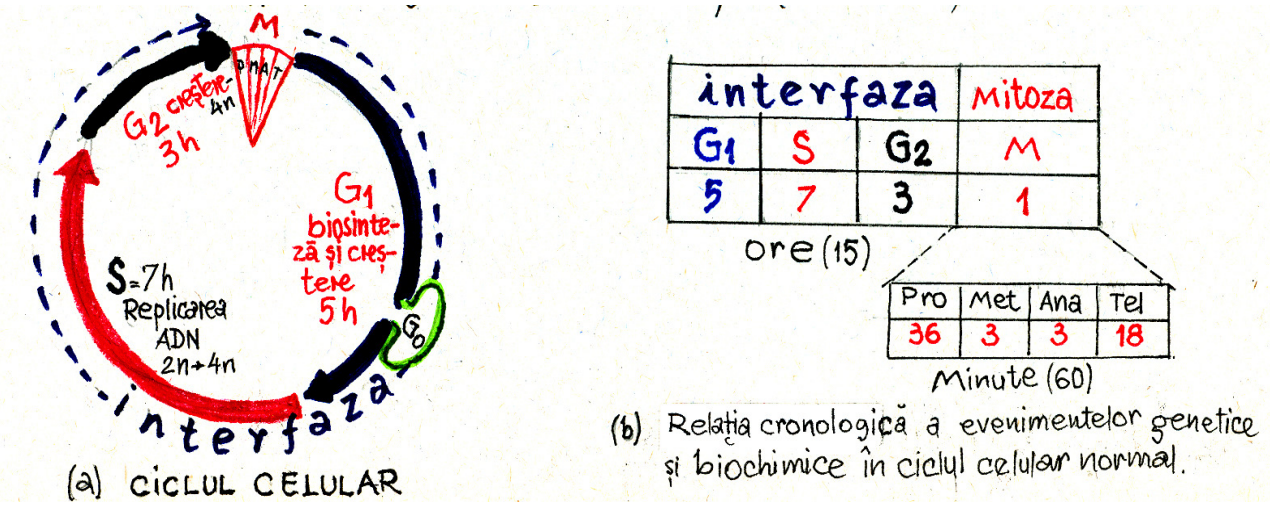
1. – perioada **M**, în cursul căreia are loc mitoza (diviziunea nucleului) şi citokineza (diviziunea citoplasmei)

2. – perioada $\mathbf{G_1}$ (G-gap. Interval) în care au loc procese intense de biosinteză, o activitate metabolică intensă şi creşterea şi diferențierea celulei. Către sfârşitul perioadei $\mathbf{G_1}$ toate celulele urmează una dintre următoarele două căi: fie se retrag din ciclul celular şi intră într-o fază de odată ce $\mathbf{G_0}$ unde ele sunt active din punct de vedere metabolic, dar neproliferative (neuronii);celulele canceroase după câte se pare evită intrarea în $\mathbf{G_0}$ sau trec prin ea foarte rapid, fie în marea majoritate a cazurilor intră în:

3. – perioada **S**, în care se dublează cantitatea de ADN în celulă în procesul de replicare a cromozomilor, de la 2n la 4n adică de la un cromozom bicatenar (2n) la un cromozom cu 4 catene ADN.

4. – perioada $\mathbf{G_2}$, în timpul căreia au loc ultimele pregătiri înainte de diviziunea celulară. Are loc sinteza aparatului mitotic şi acumulare de energie necesară mişcărilor din diviziune.

Perioadele $\mathbf{G_1}$, **S,** $\mathbf{G_2}$ alcătuiesc împreună interfaza, totalizând aproximativ 90% (16-24 de ore) din durata totală a ciclului celular, în cazul celulelor care se divid rapid.



2.9.3. Transmiterea informației ereditare de la o generație la alta. Meioza (gr. Meion= „mai puțin", osis=condiție)

Tip de diviziune celulară care are drept rezultat formarea unor celule specializate (gameți), caracterizate printr-un număr haploid de cromozomi. Formarea gameților (gametogeneza) are loc în gonade (ovare şi testicule) şi are ca punct de plecare celule germinate diploide: ovocit I şi spermatocit I (2n=46 cromozomi) din care, la sfârşitul diviziunii mitotice rezultă gameți haploizi cu 23 de cromozomi, caracteristic gameților umani. În acest fel se asigură constanța numărului de cromozomi caracteristic speciei. Meioza comportă două stadii, unul reducțional şi altul ecvațional sau divizional.

Meioza I (diviziunea reducțională)

Profaza I are o durată foarte lungă şi este alcătuită din mai multe etape dintre care cele mai semnificative sunt următoarele:

- împerecherea sau sinapsa cromozomilor omologi realizând un aspect de bivalenți (deşi sunt tetrade)

- cromozomii se scurtează şi se îngroaşă. Are loc fenomenul de „crossing over", constând în încrucişarea unei cromatide de origine paternă şi a unei cromatide din cromozonul omolog de origine maternă, urmată de ruperea acestora şi schimbul reciproc de segmente egale (recombinarea intra-cromozomială)

- începe separarea cromozomilor omologi, încă ataşaţi la nivelul chiasmelor care marchează locurile unde au avut loc crossing-over-ele.

Metafaza I. Cromozomii se fixează cu centromerul de fibrele fusului de diviziune şi se dispun în planul ecuatorial al celulei, formând placa ecuatorială.

Anafaza I. Cromozomii omologi,fiecare format din două cromatide se separă şi migrează aleatoriu spre cei doi poli opuşi ai celulei: în acest fel are loc recombinarea cromozomială,ceea ce permite realizarea a 2^{23} combinaţii gametice diferite

Telofaza I. Apar cele două celule fiice cu număr haploid de cromozomi bicromatidici; celulele nu se separă fiind legate de o punte citoplasmatică.

Prima diviziune meiotică este urmată de cea de a doua diviziune meiotică fără interfază şi sinteză de ADN.

Meioza II (diviziunea ecvaţională)

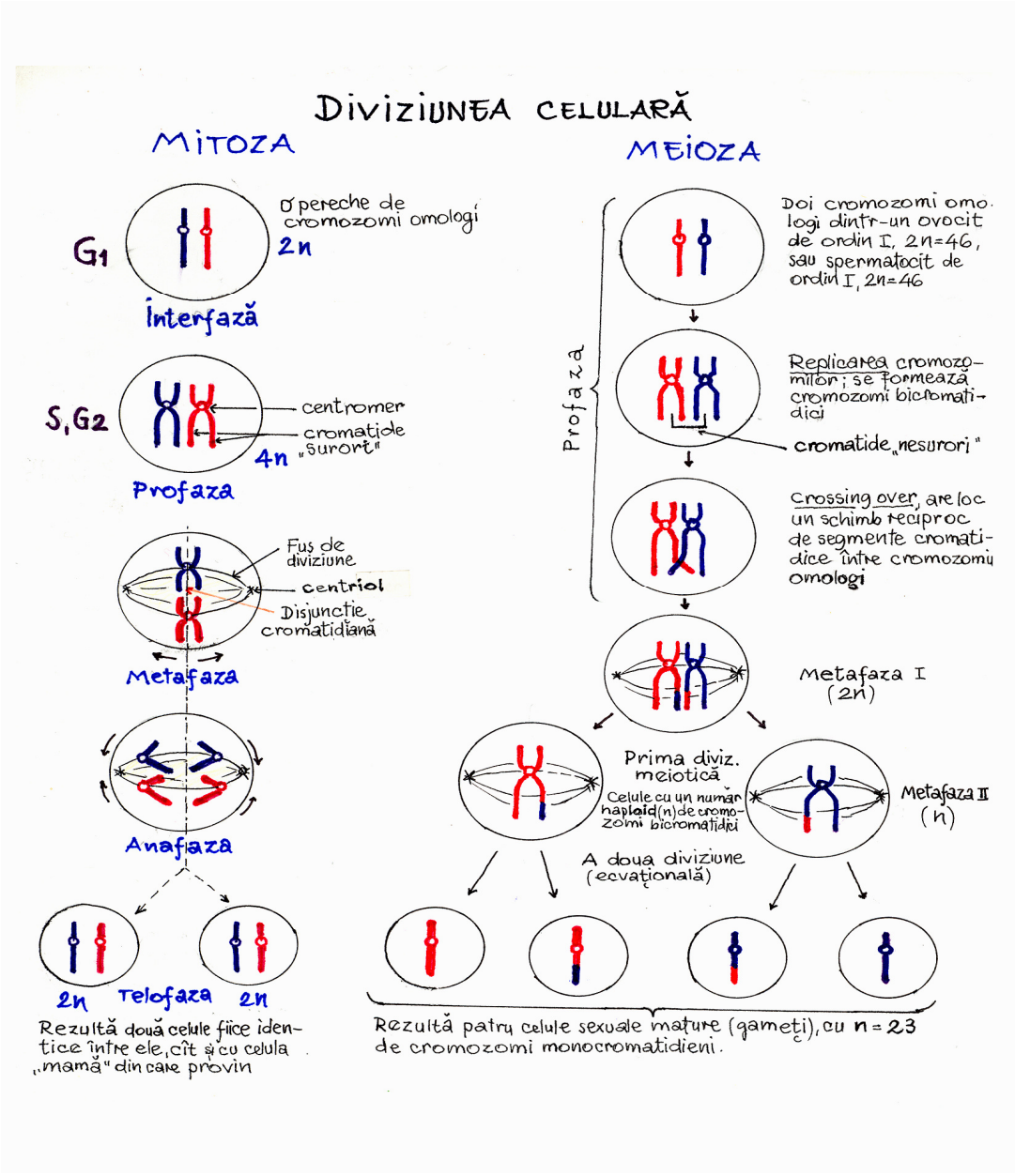
Decurge în mod similar mitozei, dar pornind de la o celulă în care există un număr haploid de cromozomi bicromatidici.

Profaza II. Are loc condensarea cromozomilor şi dispariţia membranei nucleare.

Metafaza II. Are loc alinierea cromozomilor în placa metafizică ecuatorială.

Anafaza II. Se caracterizează prin separarea cromatidelor surori (care după crossing over sunt diferite) prin clivarea longitudinală a centromerului, urmată de migrarea cromatidelor (cromozomilor) spre cei doi poli opuşi ai celulei.

Telofaza II. La sfârşitul diviziunii rezultă patru gameţi cu număr haploid de cromozomi monocromatidici recombinaţi.

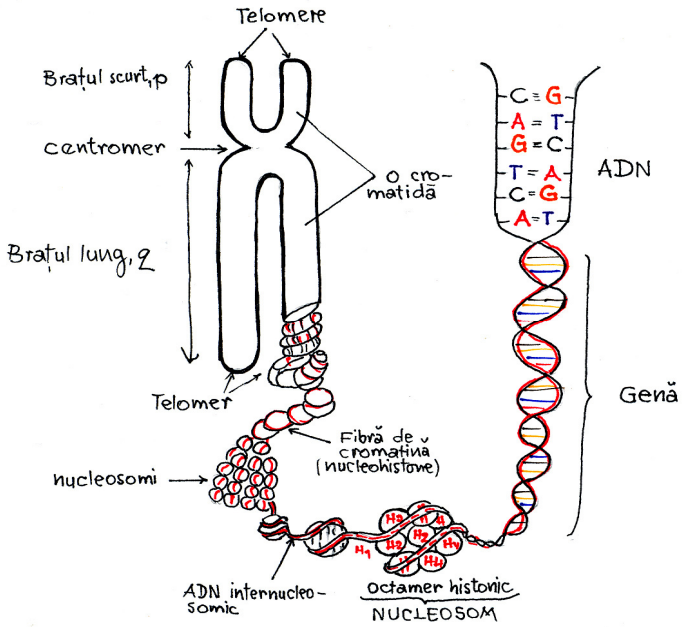


Gametogeneza la sexul masculin începe la pubertate şi poate continua toată viaţa. Fiecare diviziune meiotică dă naştere la patru spermatozoizi, doi androspermatozoizi, 22 de autozomi şi un singur cromozom de sex, Y (23,Y) şi doi ginospermatozoizi având 22 de autozomi şi cromozomul de sex, X (23,X).

Gametogeneza la sexul feminin începe în viaţa intrauterină când ovogoniile (circa 300 000) încep să se dividă şi se transformă în ovocite primare (2n=44+XX), care încep imediat meioza I dar nu depăşesc stadiul de profaza I. După acest stadiu, meioza se opreşte după luna a 7-a şi ovocitele trec printr-o „fază de aşteptare". Ele rămân în această fază mulţi ani, până la ovulaţie. După pubertate, sub acţiunea FSH hipofizar, câteva ovocite îşi încep lunar maturarea; meioza se reia, trece prin metafaza I, anafaza I, etc astfel că la sfârşitul meiozei dintr-un ovocit I rezultă o singură celulă sexuală matură, un ovul cu 22 de cromozomi autozomi şi un cromozom de sex, X (23,X).

2.9.4. Cromozomii umani

Cromozomii sunt elemente nucleare permanente, alcătuite din molecule de ADN complexate cu proteine, apărute în urma supraspiralizării şi condensării cromatinei în timpul diviziunii celulare pentru a permite transmiterea şi separarea egală a informaţiei ereditare aflate în celula mamă între celulele fiice.



Relaţia dintre ADN-genă şi cromozomul eucariot bicromatidic (din metafaza diviziunii mitotice)

2.9.4.1. Clasificarea cromozomilor după poziţia centromerului:

- cromozomii metacentrici care au centromerul situat în centru, de exemplu cromozomul 1

- cromozomi submetacentrici: centromerul se situează submedian împărţind cromatidele în două jumătăţi de lungimi diferite, ex cromozomul 4 (de fapt majoritatea cromozomilor umani)

- cromozomi acrocentrici: centromerul se situează subterminal împărţind cromatidele în două jumătăţi de lungimi foarte diferite (cromozomii 13-15,21 şi 22)

- cromozomi telocentrici: centromerul se situează terminal (inexistenţi la om).

Cariotipul uman (totalitatea cromozomilor unui individ sau grup de indivizi, populaţie sau specie, ordonaţi după criterii precise: lungime, poziţia centromerului, constricţii secundare, sateliţi, numărul şi poziţia benzilor) normal conţine 23 de perechi de cromozomi,

22 de perechi sunt autosomi, iar o singură pereche sunt cromozomi de sex (heterozomi): **XX** la femeie şi **XY** la bărbat. Celulele somatice, adică totalitatea celulelor corpului în afară de cele sexuale, conţin două seturi de cromozomi, unul de la mamă (23 cromozomi) şi altul de la tată (23 cromozomi).

Cromozomii unei perechi, cu origine dublă, nu sunt identici ci similari sau omologi. Pe baza a trei parametrii: lungimea cromozomilor, poziţia centromerului şi prezenţa sau absenţa sateliţilor, cromozomii umani sunt împărţiţi în 7 grupe.

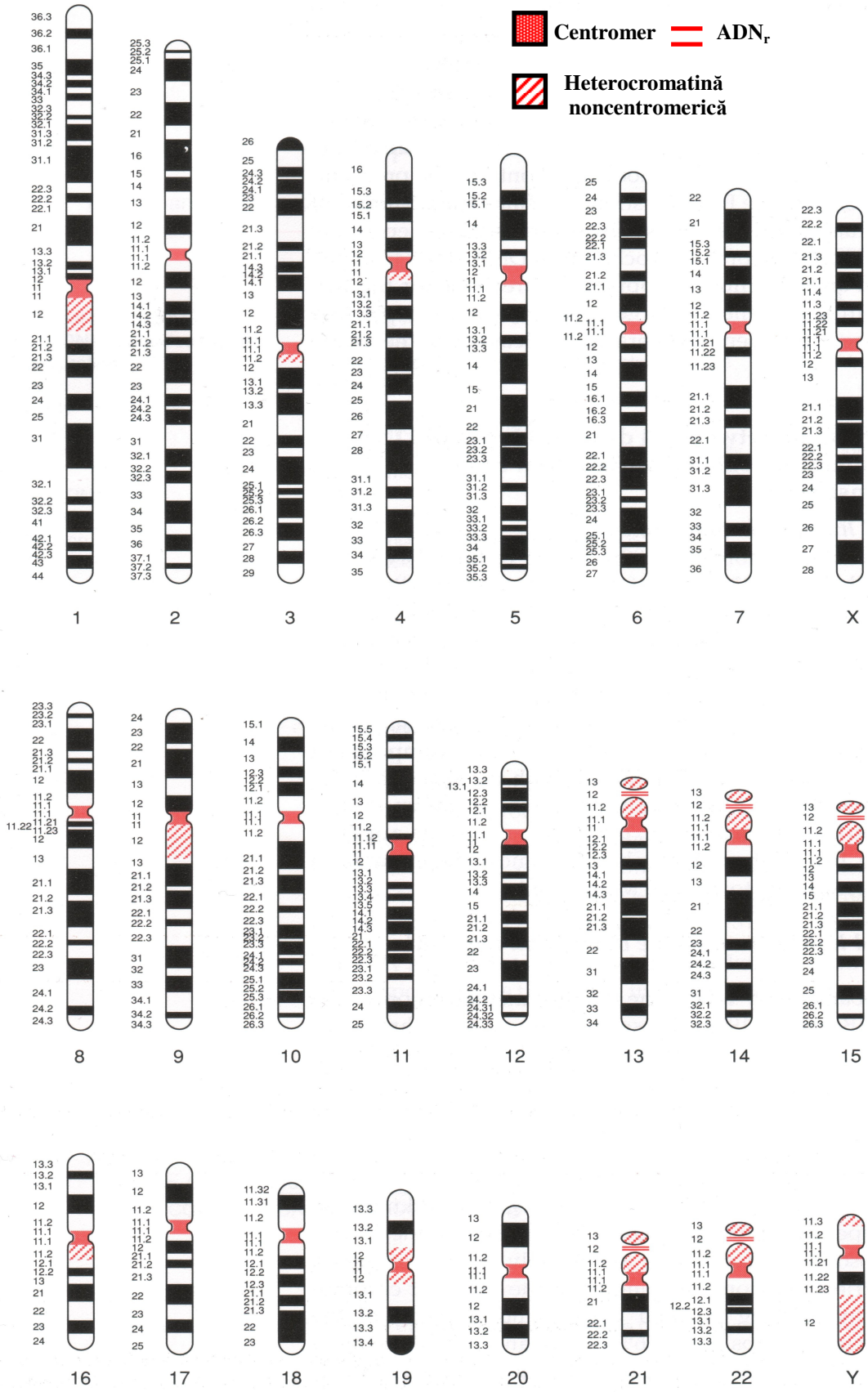


Fig. 2.17. Cariotipul uman.

2.9.4.2. Structura cromozomilor

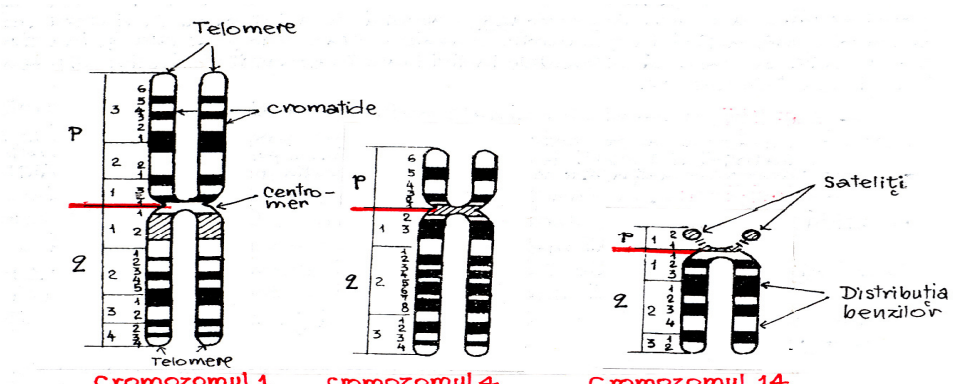
Cromozomii se studiază în timpul metafazei, când prezintă o condensare maximă. În această etapă, cromozomii sunt bine individualizați, au brațele îngroşate, cromatidele fiind distanțate. În structura cromozomilor metafizici deosebim următoarele componente:

- cromatidele, cele două subunități longitudinale ale cromozomului metafazic, alcătuite din câte o moleculă de ADN dublu catenară neîntreruptă,rezultate în procesul de replicare a ADN. Astfel că, fiecare cromatidă are aceeaşi cantitate de ADN ca şi cromozomul original din care s-a format şi devine un cromozom fiu cu exact aceleşi gene

- centromerul, realizează legătura între cele două cromatide până în anafază, el apare ca o constricție când cromozomii se condensează în timpul diviziunii celulare

- brațele cromozomiale, care apar în urma împărțirii cromatidelor de către centromer în două subunități: brațul lung (q) şi brațul scurt (p). Brațele pot fi aproximativ egale sau de lungimi diferite.

- telomerele, regiunile terminale ale cromatidelor determină şi mențin individualitatea cromozomilor, prevenind unirea capetelor şi astfel asigurând stabilitatea lor. Aceste secvențe terminale sunt alcătuite din repetările hexanucleotidului (TTAGGG)n, unde n=900-2000, astfel lungimea telomerelor variază între 5-20 kb, în funcție de vârstă şi tipul țesutului. Replicarea acestor secvențe fiind incompletă, în fiecare ciclu celular se pierd 25-200 bp, ceea ce determină scurtarea progresivă a telomerelor până când lungimea lor atinge o valoare critică de 1,5 kb. Atingerea valorii critice determină pierderea capacității proliferative a celulei . Telomeraza, capabilă de a interveni în sinteza secvențelor telomerice, este activă în şesuturile embrio-fetale, dar postnatal se inactivează progresiv. Se crede că diferențele individuale în longevitate indică diferențe în lungimea telomerelor.



Tipuri de cromozomi umani clasificați în funcție de poziția centromerului: metacentric (cromozomul 1), submetacentric (cromozomul 4) și acrocentric (cromozomul 14).

- sateliții, elemente terminale rotunde la nivelul brațelor scurte ale unor cromozomi acrocentrici (prezenți pe cromozomii umani 13,14,15,21,22). Sateliții sunt legați de corpul cromozomului printr-un filament subțire de heterocromatină (ADN neinformațional) conțin genele care codifică ARN-ribozomal.

SUMAR

Rolul genetic al ADN a fost descoperit de Avery (1944). J. Watson şi Fr. Crick (1953) au imaginat un **model al moleculei de ADN: două catene** (şiruri) **polinucleotidice**, legate complementar prin bazele azotate, înfăşurate plectonemic (în jurul unui ax virtual), pentru a forma o **elice dublă.** Acest model, universal valabil în lumea vie, corespunde funcţiilor genetice ale ADN, deoarece: explică cea mai importantă reacţie care se desfăşoară în lumea vie: **replicarea** AND; explică felul în care ADN **deţine**, sub formă codificată, **informaţia ereditară** necesară sintezei proteinelor. Gena încetează astfel să mai fie o entitate "misterioasă" şi ADN devine nu numai esenţa geneticii, ci şi un veritabil simbol al vieţii. Celulele posedă un sistem de corespondenţă între nucleotidele din ADN şi aminoacizii din proteină. Acest sistem de echivalenţe, în care unei anumite **secvenţe de trei nucleotide** (numită **codon**) îi va corespunde un anumit **aminoacid** prezent în proteină, se numeşte cod genetic**.** Prin combinarea celor patru tipuri de baze azotate rezultă 64 de codoni.

Teme de auto-evaluare

1. Explicaţi diferenţele dintre perechile de termeni şi semnificaţia lor:
   a. Nucleotidă - genă
   b. Exon - intron
2. Precizaţi care este diferenţa dintre structura primară, structura secundară şi cea terţiară a ADN?
3. La ce se referă termenul de „cromozomi omologi”?
4. Care sunt caracteristicile codului genetic?
5. Ce este transcripţia?
6. Dacă o catenă ADN are secvenţa CGTAGC, secvenţa complementară din catena ARN_m este:
   a. GCAUCG
   b. CGUAGC
   c. ATGCAT
   d. AUGCAU

Bibliografie minimală BLIGATORIE pentru parcurgerea acestui modul

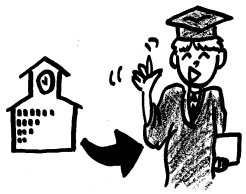
Maximilian, C. (1982). Genetica Umană. Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti.

Gavrilă, L., Dăbală, I. (1981). Descifrând Tainele Eredităţii. vol. I şi II. Ed. Dacia, Cluj-Napoca.

Modulul 3

INFORMAȚIA GENETICĂ ŞI CAPACITATEA COGNITIVĂ

Scopul modulului: Familiarizarea studentului cu bazele genetice ale capacității cognitive generale
Obiectivele modulului: După parcurgerea acestui modul cursanții trebuie:



- Să poată defini heritabilitatea
- Să ilustreze utilitatea studiilor gemelare în descrierea capacității cognitive
- Să descrie rolul general al factorilor genetici în dezvoltare
- Să cunoască sindroame cauzate de anomalii numeric cromozomale
- Să prezinte mecanismele genetice implicate în retardarea mintală şi unele tulburări de învățare

Structură logică a capitolului
Este definită heritabilitatea şi limitele sale în determinismul capacității cognitive generale. Este încadrat din punct de vedere metodologic studiul gemenilor în genetica comportamentală. Sunt puse în evidență contribuții genetice la dezvoltarea normală. Sunt introduse cunoştințe legate de baza genetică a unor disfuncții cognitive, cum ar fi retardul mintal, unele tulburări de învățare, demența. Sunt definite şi prezentate cele mai importante anomalii numeric cromozomale.

Inteligența a fost una dintre primele trăsături umane care a reprezentat ținta cercetării genetice chiar înaintea apariției psihologiei ca un domeniu ştiințific distinct. Capacitatea cognitivă generală a rămas cel mai studiat domeniu în genetica comportamentului. Aproape toate cercetările genetice se bazează pe un model numit **psihometric.** Potrivit acestui model, capacitățile cognitive sunt organizate ierarhic, de la testele specifice la **capacitățile cognitive specifice** şi de aici la **capacitatea cognitivă generală** numită de către statisticianul Spearman (1904), cu o admirabilă concizie – **g** şi care reprezintă o conceptualizarea globală a inteligenței şi pătrunde toate fațetele cogniției.

Există sute de teste care apreciază diverse abilități cognitive. Aceste teste evaluează capacități cognitive specifice cum ar fi: capacitatea verbală, capacitatea spațială, memoria şi viteza de procesare a informației. Aceşti factori se intercorelează, se suprapun, adică, în general, indivizii care excelează de exemplu la testele de capacitate verbală sunt la fel de buni şi la testele de capacitate spațială, sau la viteza de procesare a informației, ceea ce dovedeşte că aceleaşi gene influențează diverse capacități cognitive.

Majoritatea oamenilor sunt familiarizați cu testele de inteligență numite teste **IQ** (coeficient de inteligență). Aceste teste evaluează în mod specific mai multe capacități cognitive care realizează un scor total ce reprezintă în mod rezonabil indicele pentru „g" (fig. 3.1.).

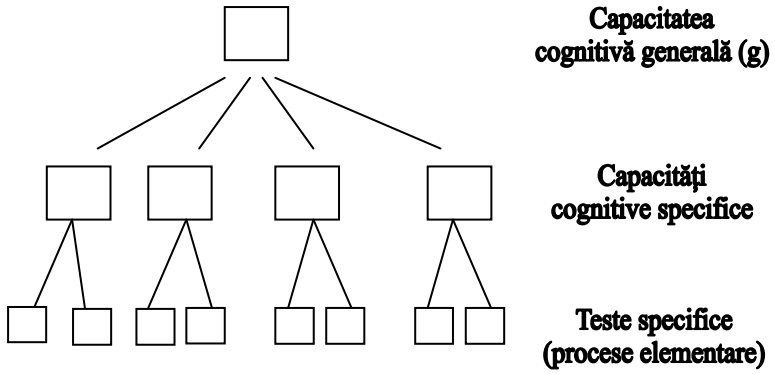


Fig 3.1. Modelul ierarhic al capacităţilor cognitive

În contextul cercetării, g este în mod obişnuit derivat prin folosirea unei tehnici, numită **analiză factorială** şi evaluează testele în mod diferenţiat, potrivit cu mărimea contribuţiei lor la valoarea lui g.

În termeni genetici au fost propuse trei modele foarte diferite privind modul ierarhic de organizare a capacităţilor cognitive. Chiar dacă, în general, sunt de acord că nivelele capacităţilor sunt legate în mod ierarhic, această concluzie este doar o descriere fenotipică a relaţiilor dintre nivele (fig. 3.2.).

a. Modelul centripet sau **ascendent** (bottom-up), presupune că diferite gene afectează fiecare element de bază al procesării de informaţie. Aceste influenţe genetice asupra proceselor elementare converg în capacităţile cognitive specifice care, la rândul lor converg în capacitatea cognitivă generală (g). Calea centripetă reprezintă o concepţie reducţionistă a geneticii, în care modulele individuale, adică capacităţile cognitive specifice reprezintă ţintele acţiunii genetice.

b. Modelul centrifug sau **descendent** (top-down) admite că genele afectează iniţial capacităţile cognitive, probabil ca rezultat al unor mecanisme generale, cum ar fi viteza neurală. Efectele genetice asupra capacităţii cognitive generale converg spre capacităţile cognitive specifice şi apoi asupra proceselor elementare. Faptul că creierul a evoluat învăţând dintr-o varietate de experienţe şi prin rezolvarea a numeroase probleme, poate că e de înţeles că acesta funcţionează în mod holistic.

c. Modelul de procesare-orizontală (level of processing model). Este un model genetic de compromis, prin care, fiecare nivel de procesare este determinat de un efect genetic unic, dar, pe lângă acesta mai acţionează şi efecte genetice comune cu celelalte două nivele de procesare. Modelul de procesare-orizontală sugerează că atât modelul ascendent cât şi cel descendent sunt conrecte. În plus, fiecare nivel de procesare are efecte genetice comune şi influenţe unice. De exemplu, anumite efecte genetice găsite la nivelul proceselor elementare vor fi găsite şi la nivelul capacităţii cognitive generale.

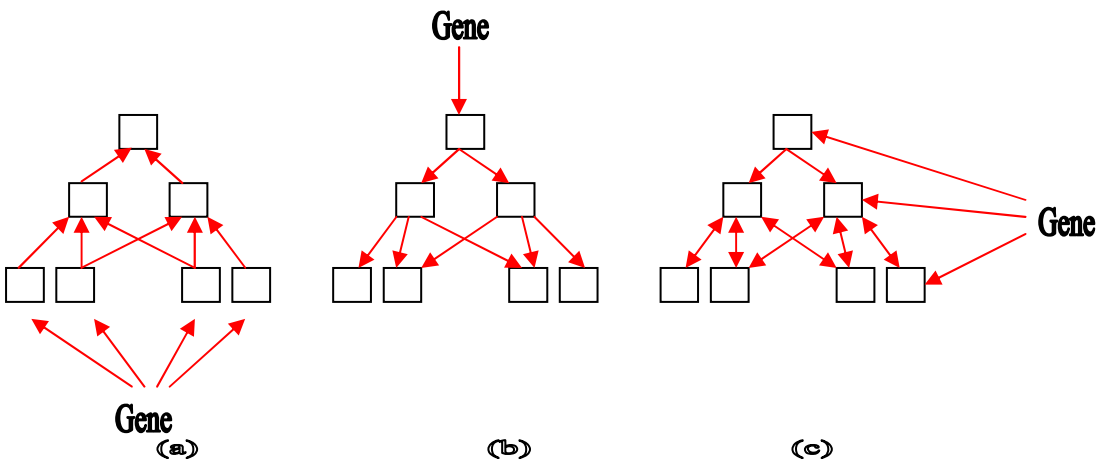


Fig. 3.2. Modelele genetice ale capacităţilor cognitive: (a) Modelul centripet (bottom-up); (b)Modelul centrifug (top-down); (c) Modelul de procesare-orizontală (level of-processing model)

Contribuţia unui test la valoarea lui g depinde de complexitatea operaţională pe care o evaluează; cu cât sunt mai complexe procesele cognitive, cum ar fi *raţionamentele abstracte* cu atât indicii pentru g vor avea o superioritate faţă de procesele cognitive mai puţin dificile cum ar fi *discriminările senzoriale simple*.

G este cel mai bun anticipator psihologic al realizărilor educaţionale şi al succesului profesional. Este mai puţin clar ce reprezintă g: se datorează unui proces general singular, cum ar fi funcţia executivă sau viteza de procesare a informaţiilor? Sau reprezintă o concatenare a mai multor procese cognitive specifice.

Ceea ce numim **inteligenţă** este de fapt o colecţie de capacităţi cognitive care sunt determinate genetic, dar în grade diferite (Plomin, 1990). În genetica psihologică se foloseşte definiţia psihometrică a inteligenţei – adică g-ul lui Spearman care e o creaţie fenotipică. G-ul se referă la o substanţială *covariaţie* între diversele măsurători ale capacităţii cognitive care, în mod caracteristic, explică aproximativ 40% din *varianţa fenotipică totală* privind diversele teste cognitive sau prin scorul total al diverselor teste. Varianţa fenotipică totală reprezintă o măsură a diferenţelor individuale într-o populaţie; aceasta se divide în părţi atribuite componentelor genetice şi de mediu.

Fără îndoială, **cogniţia** reprezintă mai mult decât **g** şi tot astfel **performanţa** la rândul ei este superioară cogniţiei. *Personalitatea, motivaţia şi creativitatea*, toate la un loc joacă o parte însemnată a succesului unui individ de-a lungul vieţii.

Este un nonsens de a include în cuprinsul inteligenţei abilitatea muzicală sau pe cea kinestezică (adică sportul şi dansul, Gardner, 1983), care nu se corelează cu testele capacităţii cognitive.

3.1. Heritabilitatea

Estimarea *mărimii* **efectului genetic** numit în genetica populaţiilor „**heritabilitate**" **(h^2)**, reprezintă o evaluare statistică a contribuţiei genetice la diferenţele dintre indivizi sau *parte din* ***varianţa fenotipică*** *totală condiţionată genetic*. **Varianţa genotipică** reprezintă mărimea diferenţelor dintre indivizii unei populaţii care poate fi atribuită efectelor genetice. De exemplu, un caracter cu $h^2=1$ este determinat genetic iar un carater cu $h^2 = 0$ este determinat exclusiv de mediu (poate fi un accident postnatal). Determinarea h^2 a unui caracter implică studii familiale, populaţionale şi a gemenilor.

Heritabilitatea, deci, este o cale de a explica ce cauze determină diferenţele dintre indivizi şi nu ceea ce constituie o inteligenţă individuală dată. În general, dacă heritabilitatea pentru o trăsătură este foarte mare, atunci şi influenţa genelor asupra acelei trăsături va fi de asemenea mare.

Heritabilitatea variază de la 40% la 80%, dar estimările bazate pe totalitatea datelor, devine aproximativ 50%, indicând că genele explică aproximativ jumătate din *varianţa totală* pentru g. O estimare aproximativă a heritabilităţii poate fi realizată prin dublarea diferenţei dintre corelaţiile gemenilor MZ şi DZ:

$$\mathbf{h^2=2(r_{MZ} - r_{DZ})}$$

Când datele sunt sortate pe vârste, h^2 pentru inteligenţă creşte de la circa 20% în pruncie, la 40% în copilărie, la 60% la maturitate şi chiar mai mult pe durata vieţii.

Se pare că h^2 creşte deoarece indivizii caută, selectează în mod activ şi îşi creează medii corelate cu predispoziţiile lor genetice. Adulţii îşi aleg mediile adecvate – prietenii,

partenerul de viaţă, meseria şi altele. Chiar şi copiii foarte mici atrag neintenţionat tipul particular de mediu care se potriveşte cu natura lor, realizând ceea ce numim **alegerea nişei** pentru a acţiona în medii care sunt în armonie cu caracteristicile lor motivaţionale, intelectuale şi de personalitate înnăscute. *Nici genele, nici mediul nu operează separat;* cele două variante funcţionează împreună pentru a influenţa dezvoltarea.

Cea mai mare parte din **varianţa genetică** pentru g este **aditivă**, adică ***efectele genelor*** individuale ce acţionează asupra fenotipului reprezintă suma efectelorde la diferiţi loci. De fapt, heritabilitatea în sens îngust (h^2) se referă la mărimea varianţei fenotipice explicate prin ***efectele genetice aditive.*** Într-un model poligenic aditiv, efectul genetic **G** asupra fenotipului reprezintă suma efectelor de la diferiţi loci:

$$G=G_1+G_2+.....+G_n$$

Această expresie indică în mod implicit că **efectele** de la diferite **alele** se cumulează, adică nu există o interacţiune între alele cum este în cazul dominanţei, unde are loc o interacţiune între cele două alele (Aa). Varianţa genetică aditivă este cea care ne face asemănători cu părinţii, iar interacţiunile nonaditive datorate dominanţei şi epistaziei (interacţiunea dintre alelele diferiţilor loci) ne fac diferiţi de părinţi.

3.2. Căsătoriile asortate

Mărimea substanţială a efectului genetic aditiv asupra lui g se explică prin faptul că majoritatea **căsătoriilor** sunt **asortate**, între cei ce se aseamănă. Vechiul proverb este uneori contradictoriu: *Do „birds of a feather flock together" or do „opposites attract"?* Cu alte cuvinte, o fată inteligentă este mult mai probabil să se căsătorească cu un băiat inteligent, iar rezultatul acestui **efect dublu**, modifică **frecvenţa genotipică la descendenţi** şi face ca inteligenţa lor să fie peste medie, faţă de căsătoriile făcute „la întâmplare" în care distribuţia lui g se împrăştie în populaţie.

Cercetările arată că, *pentru anumite trăsături, cuplurile tind să fie similare* – cu toate acestea nu atât de similare cum s-ar crede. **Corelaţiile** dintre soţi pentru trăsături fizice sunt relativ reduse: aproximativ 20% pentru greutate, 25% pentru înălţime. Corelaţiile pentru personalitate sunt chiar mai joase, în jur de 10%. În parte, soţii se selectează pentru g pe baza educaţiei şi se corelează aproximativ circa 60% care corespunde cu valoarea lui g. *Importanţa căsătoriilor asortate* – cu similitudine fenotipică, rezidă în faptul că aceasta *creşte varianţa genetică generaţie după generaţie* şi poate astfel, să contribuie la o heritabilitate superioară a inteligenţei. Chiar şi o asortare redusă între soţi poate în mare măsură să inducă o variabilitate genetică care se cumulează peste generaţii.

Copiii mariajelor dintre veri de gradul I în general au performanţe mai slabe decât copiii rezultaţi din căsătorii neînrudite. Riscul pentru retardare mintală este mai mare de 3 ori pentru copiii rezultaţi din mariajele dintre veri primari.

Copiii rezultaţi din căsătorii duble între veri primari (verişorii primari dubli sunt copii a doi fraţi sau surori care se căsătoresc cu altă pereche de fraţi sau surori) au realizări şi mai slabe.

3.3. Influenţa mediului

Datele care demonstrează efectul genetic asupra lui g furnizează de asemenea cele mai evidente dovezi pentru importanţa factorilor de mediu care sunt independenţi de ereditate. Mediul este important aşa cum indică creşterea constantă în scorurile IQ pe parcursul mai multor generaţii care, pare a fi o perioadă prea scurtă ca să fie explicat prin ereditate. De asemenea, copiii abuzaţi de familiile lor biologice obţin un spor în IQ în familiile adoptive.

Dacă jumătate din varianţa totală pentru **g** poate fi explicată prin ereditate, cealaltă jumătate este atribuită mediului. Cercetarea genetică furnizează cele mai bune dovezi pentru influenţele mediului asupra inteligenţei: dacă jumătate din varianţă se datorează factorilor genetici, aceasta înseamnă că factorii de mediu explică restul varianţei (fig 3.3.).

Parte din această influenţă din copilărie este cea a **mediului împărtăşit (c^2)** , care decurge din corelaţiile pentru IQ de 19% pentru părinţii adoptivi şi a copiilor lor adoptaţi şi 32% pentru fraţii adoptaţi.

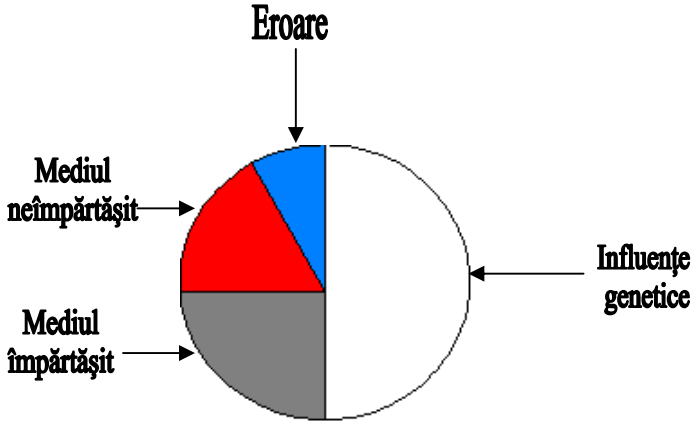


Fig. 3.3. Aproximativ jumătate din varianţa capacităţii cognitive explică factorii genetici

Deoarece fraţii adoptaţi nu sunt înrudiţi din punct de vedere genetic, ceea ce îi face **similari** este creşterea împărtăşită (comună), sugerând că aproximativ 30% din varianţa totală poate fi explicată de către influenţa împărtăşită a mediului. Factorii responsabili pentru această influenţă pot fi puşi pe seama statutului socio-economic.

Cu toate că mediul împărtăşit este important pentru **g** în copilărie, importanţa lui se diminuează impresionant de la perioada copilăriei la adolescenţă. Cu alte cuvinte, factorii relevanţi pentru **g** ar manifesta asociaţii în copilărie (legături între reprezentări, idei, reflectare a legăturilor reciproce dintre obiecte şi fenomene ale realităţii), dar nu şi mai târziu în procesul dezvoltării.

Dovezi privind **importanţa mediului împărtăşit** din copilărie sunt furnizate de adopţii:

- un studiu recent efectuat pe 65 de copii abuzaţi şi neglijaţi cu o medie a IQ de 78 la vârsta de 4-5 ani, după adopţia lor, au prezentat o medie a IQ de 91 la vârsta de 13 ani. Este posibil ca adopţia să fi permis emergenţa unui IQ normal al copiilor care, în copilăria mică (timpurie) au fost supresaţi prin abuz şi neglijenţă, neputând să-şi exprime potenţialul lor cognitiv.

- cea mai directă mărturie pentru relevarea importanţei pe care o are efectul mediului **împărtăşit** asupra diferenţelor individuale pentru g, provin de la perechile de copii neînrudiţi din punct de vedere genetic, adoptaţi în familii diferite. Rezultatele indică o corelaţie medie a IQ de 30% pentru perechile de copii adoptaţi. Acest rezultat a fost obţinut în perioada copilăriei; în schimb, corelaţia IQ a 84 de perechi de fraţi cu vârste cuprinse între 16-22 de ani a fost de doar 3%.

- dovada cea mai impresionantă provine de la un studiu longitudinal de 10 ani efectuat pe un eşantion de 200 de perechi de fraţi adoptaţi. La vârsta de aproximativ 8 ani corelaţia IQ a fost de 26%. Zece ani mai târziu corelaţia pentru IQ a fost aproape de zero!

Mediul împărtăşit (shared environment) corespunde influenţelor pe care le exercită o mulţime de variabile asupra dezvoltării trăsăturilor de caracter la copii:

- orice comportament de creştere care este relativ uniform pentru toţi copiii dintr-o familie, dar diferit pentru copiii din alte familii, califică o posibilă influenţă comună cum ar fi următoarele caracteristici familiale:

- nivelul de stimulare intelectuală din casă

- expresivitatea emoţională a părinţilor

- stilul de disciplinare al părinţilor (în măsura în care acesta să fie uniform pentru toţi copiii)

- credinţa părinţilor despre politică şi religie

- structura familiei (de exemplu, dacă sunt căsătoriți, divorțați sau sunt într-o relație consensuală)

- dacă părinții folosesc droguri legale sau ilegale, cât şi alte variabile de creştere care operează în mod general asupra copiilor ca influențe împărtăşite.

Mediul împărtăşit reflectă diferențele în statutul socio-economic, educațional, tratamentul general pe care-l exercită părinții. Contribuția mediului împărtăşit ($\mathbf{c^2}$) la varianța fenotipică totală pentru g, se calculează după formula de mai jos:

$$\mathbf{c^2 = r_{MZ} - h^2}$$

Mediile care sunt împărtăşite de către membrii familiei şi care tind să-i facă mai asemănători pentru un anumit caracter reprezintă influențe ale mediului împărtăşit. În contrast, influențele mediului care contribuie la diferențele dintre membrii familiei este **mediul neîmpărtăşit ($\mathbf{e^2}$)**.

Cea mai mare parte a analizelor privind genetica comportamentului se concentrează asupra celor trei componente ale varianței: (1) varianța genetică aditivă marcată în mod caracteristic cu h^2 (reprezentând heritabilitatea în sens îngust); (2) varianța mediului împărtăşit notată cu c^2; (3) varianța mediului neîmpărtăşit (e^2).

Varianța fenotipică (V_p) a unui caracter, adică pătratul mediu sau media pătratelor, a abaterilor de o parte şi de alta a mediei se poate scrie:

$\mathbf{V_P}$	**=**	$\mathbf{V_G}$	**-**	$\mathbf{V_E}$
Varianța		varianța		varianța
Fenotipică		genotipică		ambientală (de mediu)

Folosirea unui exponent **2** ține de faptul că V_P, V_G şi V_E au dimensiunile unui pătrat mediu.

Această abordare tripartită stă la baza estimării heritabilității prin compararea corelațiilor dintre gemeni şi este modelul de bază într-o analiză mai sofisticată – **analiza confirmativă**, şi se cunoaşte ca modelul ACE (A simbolizează efectele genetice aditive, C pentru mediul împărtăşit, şi E pentru mediul neîmpărtăşit).

De exemplu: să presupunem că s-a găsit o corelație de 64 pentru o trăsătură la gemenii MZ şi 44 la gemenii DZ.

Luând de două ori diferența dintre cele două corelații, putem conchide că trăsătura are o heritabilitate de 0.40.

$$\mathbf{h^2 = 2\ (\ r_{MZ}\ -\ r_{DZ}\ )}$$
$$h^2 = 2\ (0{,}64 - 0{,}44) = 0{,}40$$

Adică 40% din variație (la populația de la care s-au obținut eşantioanele) se atribuie efectelor genetice additive.

Mediului familial împărtăşit i se atribuie 24% din varianță :

$$\mathbf{c^2 = r_{MZ} - h^2}$$
$$c^2 = 0{,}64 - 0{,}40 = 0.24$$

Mediul neîmpărtăşit explică 36% adică:

$$\mathbf{e^2 = 1\ -\ r_{MZ}}$$
$$e^2 = 1 - 0{,}64 = 0.36$$

Aceste constantări sugerează că şi în cazul inteligenței (ca şi în cel al personalității) **factorii de mediu dominanți** după perioada copilăriei sunt cei **neîmpărtăşiți** (cum ar fi: diferențele în tratamentul parental, diferențe în experiența şcolară şi diferite experiențe cu grupul social proxim sau grupul de referință) care asigură pe termen lung importanța majoră a influenței mediului neîmpărtăşit asupra g.

Mediul neîmpărtăşit (unshared environment) influenţează indivizii într-o manieră unică făcând din membrii familiei persoane disimilare:

- accidente ale dezvoltării embrionare, care afectează în mod diferit fraţii, pentru că fiecare copil are o istorie diferită a naşterii chiar şi la gemenii MZ la care competiţia pentru nutrimentele mamei este înverşunată, născându-se cu greutăţi diferite.
- favoritismul parental – dacă părinţii arată o doză diferită de afecţiune fiecărui copil
- reţeaua de prieteni, grupul social proxim („peer group") şi influenţa acestora
- diferenţe în experienţele şcolare
- o persoană specială cu o mare influenţă asupra individului (un profesor, un prieten)
- o experienţă emoţională intensă
- mediul prenatal. Importanţa vieţii intrauterine a fost doar recent apreciată. 20% din similitudinea pentru g a unei perechi de gemeni MZ poate fi explicată prin evenimentele antenatale în timp ce la gemenii DZ doar 5% explică contribuţia la g.

Influenţa evenimentelor antenatale asupra inteligenţei este de 3 ori mai mare decât orice contribuţie pe care o au părinţii asupra copiilor după naştere.

Se notează cu e^2 şi reprezintă proporţia mediului neîmpărtăşit la varianţa fenotipică totală :

$$\mathbf{e^2 = 1 - r_{MZ}}$$

Două exemple recente rezultate din cercetările genetice despre mediu constată că:

- anumite influenţe de mediu pot **suprima** efectele genetice în familiile cu un statut social privativ. Această constatare scoate în evidenţă faptul că evaluarea heritabilităţii nu este absolută şi că ea depinde de mediul în care este măsurată.

- evaluările mediului indică în mod consistent anumite influenţe genetice, sugerând că factorii genetici influenţează felul în care reacţionăm şi interacţionăm cu mediul, un tip de **corelaţie genotip – mediu.** Aceasta demonstrează că influenţele genetice asupra inteligenţei pot fi considerate uneori că determină **apetituri,** mai degrabă decât aptitudini, în sensul că predispoziţiile genetice impulsionează indivizii către evocare (reactivitate, spre trezirea interesului) , selectând şi construind experienţe care se corelează cu tendinţele lor genetice.

Aceste cercetări demonstrează că noi ne creăm experienţele în parte, din raţionamente genetice, recunoscându-se rolul **activ** pe care îl jucăm în crearea, selectarea şi modificarea propriului nostru mediu. Copiii inteligenţi selectează şi sunt selectaţi de către colegi, „peer" – şi programe educaţionale care le stimulează capacităţile. Ei citesc şi gândesc mai mult. Pe măsură ce copilul creşte IQ-ul lui fenotipic devine mai degrabă diagnostic pentru potenţialul lui genotipic decât pentru condiţiile de mediu. În timp ce, individul se maturizează exprima în mod gradual inteligenţa lui înnăscută şi lasă în urmă influenţele mediului.

Studiile realizate pe gemeni arată că influenţa mediului scade cu vârsta, spunându-si cuvântul tot mai mult caracterul heritabil al IQ. Noi cercetări acordă chiar mai puţin credit influenţelor durabile ale mediului. S-a observat că şi după 18 ani de trai într-o familie adoptivă, există corelaţii mai mari la nivelul IQ cu familia biologică, decât cu cea adoptivă, cu toate că se anticipa ca anii de trai în comun, deci mediul, să-şi spună cuvântul. Performanţele copiilor adoptaţi, ajunşi în medii culturale mai favorabile pot fi puse pe seama moştenirii lor genetice.

Orice copil, indiferent de mediul socio-economic, de la clasa muncitoare, până la elită, are suficientă stimulare pentru dezvoltarea intelectuală, ca atare, diferenţele de mediu familial pot fi considerate ca nerelevante pentru dezvoltarea IQ, pe care subiectul îl realizează. De multe ori, nu mediul în care te-ai născut e hotărâtor pentru dezvoltare, ci cum înţelegi sau cum ai predispoziţie să foloseşti experienţa la care eşti expus. Să nu se greşească, cum se întâmplă în mass-media, prin deducţii de genul, dacă copilul seamănă din punct de vedere comportamental şi al capacităţii intelectuale cu părintele lui, aceasta s-ar datora vreunei „acţiuni" educative întreprinsă de acel părinte. Din punct de vedere al comportamentului, indivizii reacţionează diferit la influenţele mediului, în funcţie de specificul genotipului lor.

Expunerea timpurie la stimuli intelectuali, cum ar fi achiziţia unui vocabular cuprinzător dublat de încurajarea părintească pentru realizările dobândite, va mării

performanța testelor IQ – nu pentru că, copiii avantajați sunt mai străluciți, ci, doar pentru că ei sunt expuşi la facilități materiale care lipsesc în mediile familiale ale copiilor mai puțin avantajați.

Acest avantaj real nu poate fi menținut în adolescență şi la maturitate pentru că, în cele din urmă, cei mai mulți copii (cu excepția celor care trăiesc în medii privative) vor întâlni suficiente stimulări intelectuale ca să ajungă la potențialul de creştere cognitivă a celor avantajați socio-economic. Expunerea la stimului intelectuali este hotărâtoare pentru dezvoltarea intelectuală. Creşterea vocabularului, capacitatea de a rezolva probleme cât şi însuşirea cunoştințelor generale, toate depinde de expunerea la mediu, **dar în afara familiei**; în mod special şcolarizarea, prietenii, TV şi mai ales **efortul personal** vin să îmbunătățească calitatea intelectuală. Ca parte a mediului instructiv-educativ şcolile cu mari diferențe de cheltuială per elev (şcolile particulare) sunt echivalente funcțional cu şcolile obişnuite în ceea ce priveşte influența lor asupra gradului de dezvoltare intelectuală.

3.4. Performanța şcolară

La prima vedere, testele de performanță şcolară par total diferite de testele capacităților cognitive specifice. Testele de performanță şcolară se concentrează asupra performanței din domenii specifice cum ar fi gramatica, istoria şi geometria. Pe lângă acestea, însăşi cuvântul **performanță** implică faptul că astfel de teste se datorează doar efortului, o influență de mediu, în contrast cu **aptitudinea**, pentru care influențele genetice par mai rezonabile. Totuşi cercetarea arată în mod clar că performanțele testelor şcolare de la gramatică la geometrie se corelează în mod substanțial cu g. Ele de asemenea indică influențe genetice.

În clasele elementare, testele de performanță şcolară arată o influență puternică a mediului împărtăşit (aproximativ 60%) şi o influență genetică modestă (de aproximativ 30%) într-un studiu de 278 de perechi de gemeni cuprinşi între 6 şi 12 ani.

În timpul anilor de şcoală, magnitudinea influenței genetice creşte, în timp ce mediul împărtăşit arată o descreştere în importanță, aşa cum se întâmplă şi în cazul capacității cognitive.

Efectele genetice asupra scorurilor obținute la testele de performanță şcolară se intersectează în mare măsură cu efectele genetice asupra capacității cognitive, cu toate că anumite influențe genetice sunt specifice performanței şcolare. Aceste gene care se suprapun sunt chiar genele care influențează atât scorurile testelor de performanță şcolară cât şi capacitatea cognitivă generală (g). Rezultă că, genele pot avea un efect la fel de mare atât asupra performanței şcolare cât şi aspura capacității cognitive generale (fig. 3.4.).

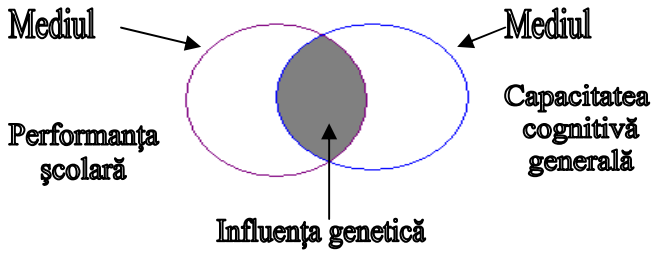


Fig. 3.4. Influența genetică asupra testelor de performanță şcolară influențează de asemenea şi capacitatea cognitivă, în timp ce influența mediului este în mare măsură independent.

Aceste rezultate sunt surprinzătoare deoarece educatorii au crezut din totdeauna că performanța şcolară este mai mult un produs al efortului decât al aptitudinilor.

Cercetarea influenței genetice asupra inteligenței s-a concentrat până în prezent asupra lui g. Mult mai puțin se cunoaşte despre originea genetică şi a mediului privind diferențele în

capacitățile cognitive specifice, adică în ce măsură diferite seturi de gene afectează abilitățile cognitive specifice.

O tehnică numită **analize genetice multivariate** este folosită pentru a examina contribuțiile genetice şi de mediu la **covarianța fenotipică** dintre capacitățile cognitive specifice.

Covarianța este o statistică fundamentală care stă la baza teoriei geneticii comportamentale.

Această statistică ne informează asupra raportului dintre două caracteristici (ex. înălțime şi greutate). Dacă două variabile sunt asociate (ele covariază împreună) avem motive să credem că această covariație are loc pentru că o caracteristică o influențează pe cealaltă. În mod alternativ, putem bănui că ambele caracteristici au o cauză comună. Covarianța nu ne poate spune de ce două variabile sunt asociate. Ea este doar o măsură a magnitudinii asociației (fig. 3.5**.**). Figura ne arată patru relații posibile dintre două variabile. X şi Y, fiecare pot rezulta dintr-o covarianță similară, dintre cele două variabile. De exemplu, este cu totul greşit să se creadă că greutatea unei persoane este cauzată de înălțimea ei, dar este corect să se spună că înălțimea unei persoane, în parte, determină *greutatea acelei persoane.*

Analizele genetice multivariate produc o statistică numită **corelație genetică** care-i un indiciu a gradului în care efectele genetice asupra unei trăsături se corelează cu efectele genetice asupra altei trăsături. Corelația genetică dintre capacitățile cognitive specifice poate fi oriunde între 0, indicând că un set de gene complet diferit influențează fiecare capacitate în parte, şi 1, indicând că aceleaşi gene influențează o varietate de capacități cognitive. Analizele multivariate au demonstrat în mod consistent că, corelațiile genetice dintre abilitățile cognitive specifice sunt foarte ridicate, aproape de 1.

Dar , însăşi corelațiile nu dezvăluie dacă capacitățile cognitive se desfăşoară în familie datorită efectelor eredității sau a mediului. Pentru a cerceta această distincție, instrumentul de studiu al geneticienilor este **Genetica Cantitativă**, o teorie a similitudinii familiale pentru trăsături complexe multifactoriale cum ar fi: capacitatea cognitivă generală, înălțimea subiecților sau presiunea sangvină. Genetica cantitativă se bazează pe:

1) Metoda studierii gemenilor (un experiment al naturii) şi

2) Metoda adopțiilor (un experiment social) care separă varianța fenotipică în componentele sale: (a) varianța genotipică şi (b) varianța de mediu. În plus, genetica moleculară identifică variații în secvențele ADN care sunt asociate cu varianța fenotipică.

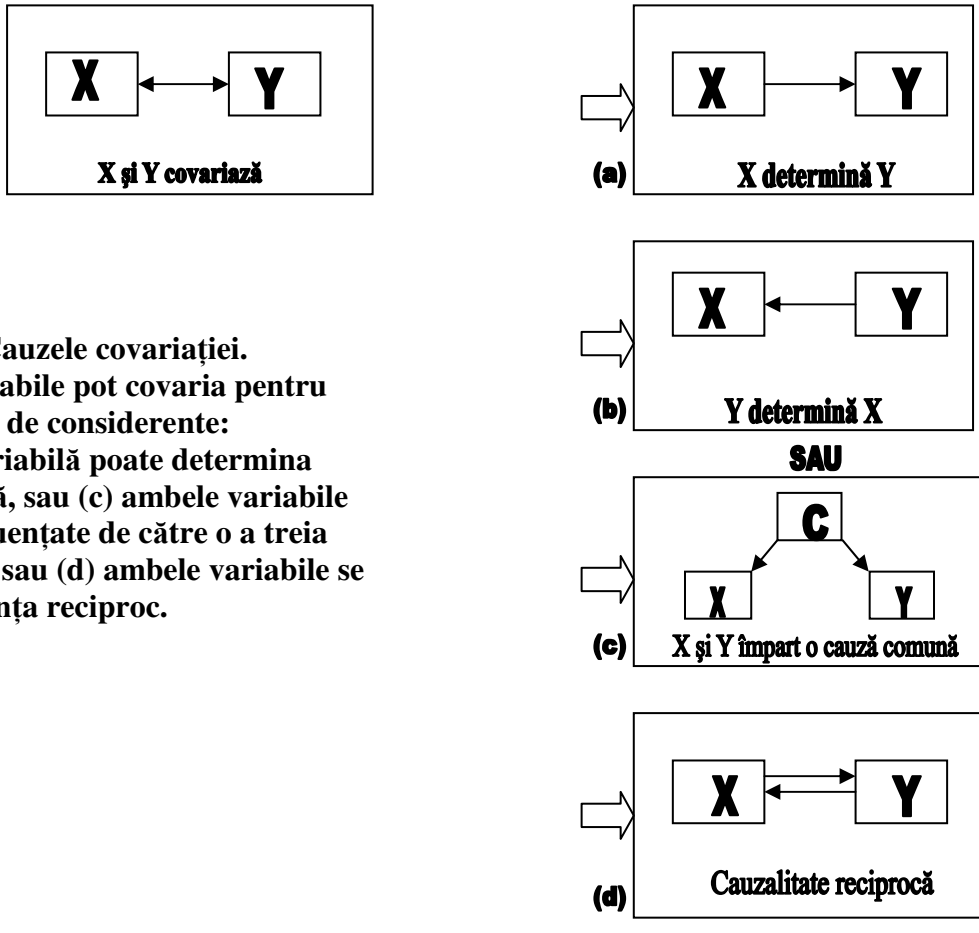


Fig. 3.5. Cauzele covariației. Două variabile pot covaria pentru un număr de considerente: (a,b) o variabilă poate determina pe cealaltă, sau (c) ambele variabile pot fi influențate de către o a treia variabilă, sau (d) ambele variabile se pot influența reciproc.

3.5. Studiul gemenilor (gemelalogia)

Studiul gemenilor reprezintă „calul de bătaie" a geneticii comportamentului. Geneticienii compară similitudinea gemenilor identici (MZ) care sunt din punct de vedere genetic identici (100%) cu cea a gemenilor fraternali (DZ) care împart doar jumătate din genele lor, adică ei se înrudesc 50% din punct de vedere genetic ca şi perechile de fraţi obişnuiţi (fig. *3*.6.).

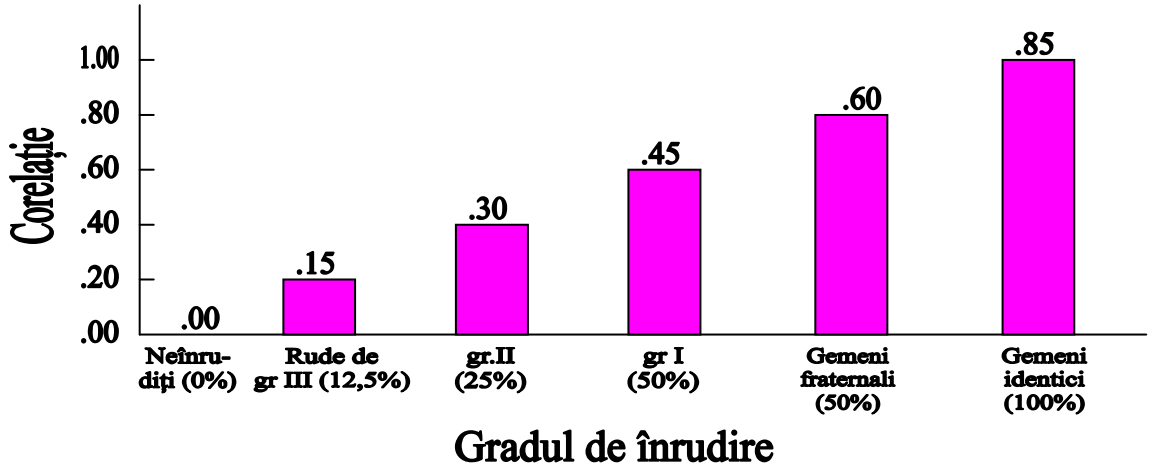
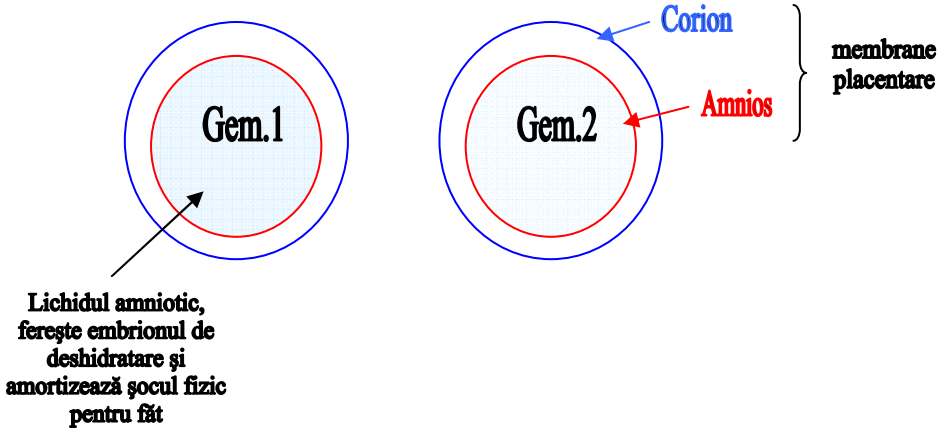


Fig. 3.6. Similitudinea pentru capacitatea cognitivă creşte o dată cu înrudirea genetică.

Jumătate dintre perechile de gemeni fraternali sunt perechi de acelaşi sex şi jumătate sunt perechi de sex opus. Studiile efectuate asupra gemenilor folosesc în mod obişnuit perechi de gemeni fraternali de acelaşi sex pentru că ei reprezintă un grup de comparaţie mai omogen pentru perechile de gemeni identici care sunt întotdeauna perechi de acelaşi sex.

Dacă factorii genetici sunt importanţi pentru o trăsătură cum ar fi, de exemplu capacitatea cognitivă generală, perechile de gemeni identici trebuie să fie mai similari decât perechile de gemeni fraternali, care, prezintă o similaritate de doar 50% din punct de vedere genetic. Numeroase studii privind gemenii au evaluat **IQ** şi au găsit că gemenii identici au fost în mod apreciabil mai similari decât gemenii fraternali, rezultat care sugerează **influenţă genetică.** Studii privind gemenii au demonstrat de asemenea influenţe genetice substanţiale şi pentru alte dimensiuni şi tulburări psihologice.

Dintre toate perechile de gemeni aproximativ o treime sunt gemeni identici, o treime gemeni fraternali de acelaşi sex şi o treime sunt gemeni fraternali de sex opus. Aproximativ 1 la 85 de naşteri sunt gemelare. Gemenii identici prezintă la naştere o greutate inferioară faţă de gemenii fraternali. Diferenţele se pot datora unei mari competiţii prenatale, în special pentru majoritatea gemenilor identici care împart acelaşi corion. Gemenii se nasc adesea cu 3-4 săptămâni înainte de termen, iar mediul intrauterin poate fi un factor advers. Gemenii nou-născuţi au o greutate cu circa 30% mai puţin decât cei solitari, diferenţă care dispare către 7 ani (în copilăria mijlocie). În copilărie, limbajul la gemeni se dezvoltă oarecum mai încet şi au performanţe uşor mai mici la testele de capacitate verbală; acest deficit verbal va fi recuperat în primii ani ai şcolarităţii.

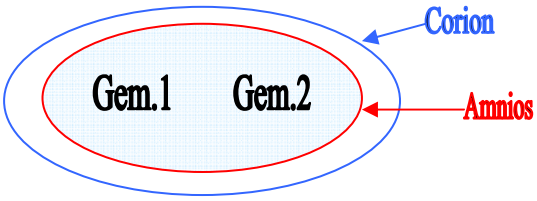


Placenta reprezintă prelungiri ale corionului care pătrund în peretele uterului, putându-se realiza un schimb de substanțe nutritive şi O_2 între făt şi mamă.

Gemenii monozigoți sau dizigoți

O treime din **gemenii monozigoți** (MZ) (dicorionici – diamniotici) se separă în primele 5 zile după fecundație în timp ce se deplasează către uter. În acest caz gemenii identici au corioni diferiți.

Gemenii dizigoți (fraternali) provin din două ovule care sunt fecundate separat; ei au corioni diferiți. Ca şi frații obişnuiți, sunt 50% similari din punct de vedere genetic.



Gemenii monozigoți (monocorionici – monoamnotici):

- două treimi dintre gemenii identici se divid după 6-13 zile după implantarea zigotului în placentă iar gemenii împart acelaşi corion.

- Gemenii „siamezi" rezultă în cazul în care zigotul se divide după aproximativ două săptămâni, au loc fuziuni parțiale între gemeni (crano-pagi, toracopagi).

Compararea gemenilor MZ care au crescut împreună cu cei care au crescut separat (prin adopții), furnizează informații speciale. Ea permite aprecierea rolului factorilor genetici prin comparație cu factorii de mediu. Într-un larg studiu, gemenii MZ care au fost separați la naştere s-a constatat că în ceea ce priveşte personalitatea, temperamentul, interesele non-profesionale şi alte variabile ale personalității, comparați cu cei crescuți în propriile familii erau foarte similari în ciuda infulențelor mediului lor diferit.

Gemenii sunt **concordanți** dacă ambii manifestă o trăsătură discontinuă şi **discordanți** dacă doar unul exprimă trăsătura.

Trăsătura	Gradul de similaritate	
	MZ (%)	DZ (%)
Înălțime	95	52
IQ	90	60
Dermatoglife	95	49
Pres.sangv.diastol.	50	27

Corelațiile familiale pentru trăsături cantitative

Trăsătura	Corelațiile rudelor de gr.I	
	observate	anticipate
Înălțime	0.53	0.5
IQ	0.41	0.5
Dermatoglife	0.49	0.5
Pres.sangv.diast.	0.18	0.5

3.6. Modele de adopție

Adopțiile furnizează calea cea mai directă care separă ereditatea de mediu în ceea ce priveşte similitudinea familială, prin crearea de perechi de indivizi **înrudiți genetic** dar, care nu împart un mediu familial comun. Corelațiile dintre aceste perechi evaluează contribuția geneticii la similitudinea familială.

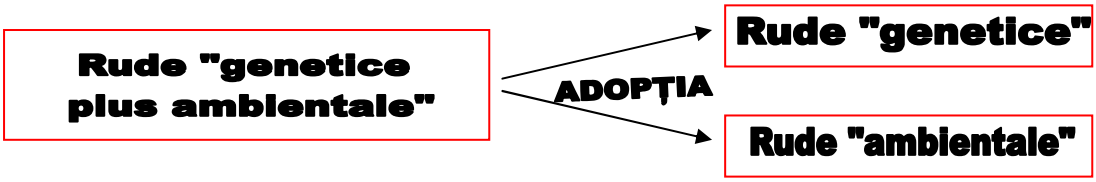
Adopția produce de asemenea perechi de **indivizi neînrudiți** genetic care împărtăşesc acelaşi mediu familial. Corelațiile lor apreciază contribuția mediului împărtăşit la similitudinea familiei (părinții adoptivi şi copiii lor adoptați).

De exemplu, părinții într-un studiu familial sunt **părinți** atât **„genetici”** cât şi **„ambientali”** prin aceea că ei împart atât ereditatea cât şi mediul cu copiii lor.

În **procesul de adopție** rezultă părinți „genetici” şi „ambientali”.

Părinții „genetici” sunt părinții care au renunțat la copilul lor pentru adopție curând după naştere. Asemănarea dintre părinții biologici şi copilul lor adoptat în altă familie, estimează contribuția genetică la gradul de similitudine dintre părintele biologic şi copilul lor adoptat.

Părinții „ambientali” sunt părinții adoptivi care adoptă copii neînrudiți între ei din punct de vedere genetic. Asemănarea dintre părinții adoptivi şi copiii lor adoptați, estimează în mod direct contribuția mediului postnatal la similitudinea părinți – copii.



Adopția este un experiment social care crează rude **„genetice”** – părinții biologici şi copiii lor adoptați separat, de diferite familii adoptive şi rude „**ambientale**” – părinți care adoptă perechi de copii neînrudiți din punct de vedere genetic în aceeaşi familie adoptivă.
Rude „genetice” se referă la rudele înrudite genetic adoptate separat. Rudele „ambientale” se raportează la indivizii neînrudiți din punct de vedere genetic.

Pentru cele mai multe trăsături psihologice care au fost evaluate în studii de adopție a rezultat în mod clar că factorii genetici sunt importanți. De exemplu, figura 3.7**.** rezumă rezultatele adopției pentru capacitatea cognitivă generală. Părinții „genetici” şi copiii lor cât şi frații „genetici” prezintă o similitudine semnificativă cu toate că sunt adoptați în familii diferite şi nu împărtăşesc mediul lor familial. Se poate remarca că influențele genetice explică aproximativ jumătate din similitudinea pentru părinții şi frații „genetici” şi „ambientali”. Cealaltă jumătate a similitudinii este explicată de către mediul familial împărtăşit, evaluat în mod direct prin asemănarea dintre părinții adoptivi şi copiii adoptați cât şi dintre frații adoptați (neînrudiți biologic).

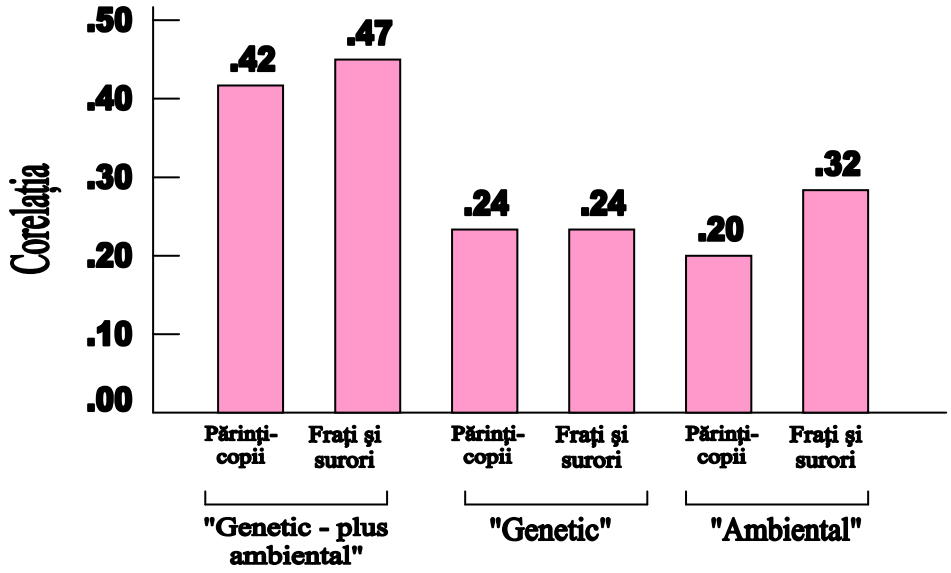


Fig. 3.7. Date ale adopţiei indică faptul că similitudinea familială pentru abilitatea cognitivă se datorează atât similitudinii genetice cât şi similitudinii ambientale.

O recentă constatare importantă arată că influenţa mediului împărtăşit asupra abilităţii cognitive descreşte spectaculos de la copilărie la adolescenţă.

Unul dintre cele mai surprinzătoare rezultate din cercetarea genetică este că, pentru majoritatea trăsăturilor psihologice altele decât abilitatea cognitivă, similitudinea dintre rude este explicată mai degrabă prin **ereditatea împărtăşită** decât prin mediul împărtăşit. De exemplu, riscul pentru schizofrenie este tot atât de mare pentru descendenţii părinţilor schizofrenici fie că copiii lor sunt crescuţi de către părinţii lor biologici, fie că sunt adoptaţi de la naştere şi crescuţi de către părinţi adoptivi. Aceasta indică faptul că mediul familial împărtăşit nu contribuie în mod substanţial la similitudinea familiei. Aceasta nu înseamnă nicidecum că mediul sau chiar mediul ambiental nu este important.

3.7. Se modifică heritabilitatea pe durata vieţii?

La întrebarea : credeţi că pe parcursul vieţii influenţele eredităţii devin mai importante, sau mai puţin importante? Majoritatea oamenilor ar răspunde în mod obişnuit „mai puţin importante" pentru două motive. Primul, pare evident că întâmplările vieţii cum ar fi educaţia şi ocupaţia cât şi alte experienţe se cumulează pe durata vieţii. Acest fapt înseamnă că diferenţele de mediu contribuie din ce în ce mai mult la deosebirile fenotipice astfel că, în mod necesar, heritabilitatea scade. Al doilea motiv este că, cei mai mulţi indivizi cred în mod eronat că efectele genetice nu se mai schimbă din momentul concepţiei.

Deoarece pare atât de rezonabil să presupunem că diferenţele genetice devin mai puţin importante în măsura în care experienţele se acumulează în decursul vieţii, una dintre cele mai interesante constatări despre g este faptul că factorii genetici devin tot mai importanţi de-a lungul vieţii.

Corelaţiile dintre părinţii biologici şi copiii lor pentru capacitatea cognitivă generală, cresc de la mai puţin de 20% în fragedă copilărie la circa 20% în copilăria mijlocie (7 ani) şi la aproximativ 30% în adolescenţă. Corelaţiile dintre mamele biologice şi copiii lor adoptaţi urmează un model similar, indicând că asemănarea parinţi – copii pentru g se datorează factorilor genetici. Corelaţia dintre părinţii adoptivi şi copiii lor adoptaţi se situează în jur de zero.

O investigație relativ recentă pe gemeni MZ crescuți separat și testați la o vârstă de 60 de ani, a găsit o heritabilitate estimată la aproximativ 80% pentru g.

De ce creşte heritabilitatea pe parcursul vieții?

- probabil că gene noi încep să afecteze g în adolescență (perioadă în care se dezvoltă procese cognitive mult mai sofisticate) *sau*

- probabil că efectele genetice relativ mici de la începutul vieții să se cumuleze în timpul dezvoltării individului creând efecte fenotipice din ce în ce mai mari (efectul bulgărului de zăpadă).

Pentru copii, părinții şi profesorii au o contribuție importantă la experiența intelectuală, dar pentru adult, experiența intelectuală este în mare măsură auto-dirijată. De exemplu, pare foarte probabil ca **adulții cu o înclinație genetică** spre **un g superior** să se mențină activi odată ce prin lecturare, argumentare şi în mod firesc să gândească mai mult decât alți indivizi. Astfel de experiențe nu numai că reflectă dar şi **consolidează diferențele genetice**, printr-un proces genetic de auto-selectare.

O altă constatare importantă referitoare la dezvoltare este că efectele mediului împărtăşit par să descrească după perioada copilăriei. Literatura despre gemeni indică faptul că **efectele mediului împărtăşit pentru g sunt neglijabile la maturitate**, odată ce influențele din afara familiei devin tot mai dominante.

În rezumat, de la copilărie la maturitate, heritabilitatea creşte pentru g iar mediul împărtăşit, cel din casa părintească, descreşte până la anulare, aşa cum rezultă din figura 3.8.

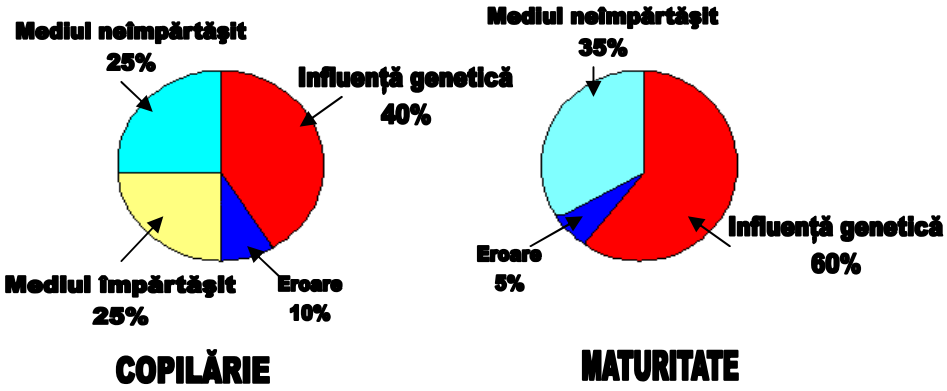


Fig. 3.8. Efectele diferitelor medii în diferite perioade ale individului

3.8. Contribuie factorii genetici la modificarea dezvoltării?

Al doilea tip de schimbare genetică pe parcursul dezvoltării se referă la **modificarea periodică**, aşa cum sunt consemnate în studii longitudinale, în care, indivizii sunt evaluați de mai multe ori.

Factorii genetici pot contribui atât la modificarea cât şi la continuitatea dezvoltării. **Modificarea genetică** înseamnă că în mod natural, efectele genetice la o vârstă diferă de efectele genetice de la o altă vârstă. De exemplu, **genele** care influențează procesele cognitive implicate în limbaj îşi manifestă efectul lor doar la apariția limbajului, în al doilea an al vieții.

Un studiu longitudinal aplicat la gemeni şi la copiii adoptați, de la fragedă copilărie la copilăria mijlocie, a găsit dovezi pentru **modificări genetice** la două importante tranziții de dezvoltare. **Prima,** este tranziția de la stadiul de **pruncie** la **copilăria timpurie**, o vârstă când capacitatea cognitivă se modifică pe măsură ce se dezvoltă **limbajul**. **A doua**, este tranziția de la **copilăria timpurie** la cea **mijlocie**, la vârsta de şapte ani. Nu este o coincidență că oficial copiii încep şcoala la această vârstă; toate teoriile privitoare la dezvoltarea cognitivă recunosc aceasta ca o tranziție majoră. (fig. 3.9.)

Factorii genetici (G) contribuie atât la **schimbarea** cât şi la **continuitatea** lui g în timpul copilăriei. Mediul împărtăşit contribuie doar la continuitate. Figura de mai jos rezumă aceste constatări. O importantă influenţă genetică asupra g implică continuitatea. Adică factorii genetici care afectează pruncia, afectează de asemenea copilăria timpurie şi pe cea mijlocie. Cu toate acestea, noi influenţe genetice încep să acţioneze la tranziţia de la pruncie la copilăria timpurie. Aceşti noi factori genetici continuă să influenţeze g în tot cursul copilăriei timpurii şi în copilăria mijlocie. În mod similar, noi influenţe genetice ies la iveală la tranziţia de la copilăria timpurie la copilăria mijlocie. Totuşi, o neaşteptată cantitate de influenţă genetică asupra capacităţii cognitive generale din perioada copilăriei se suprapune cu influenţa genetică chiar din perioada maturităţii (fig. 3.10.).

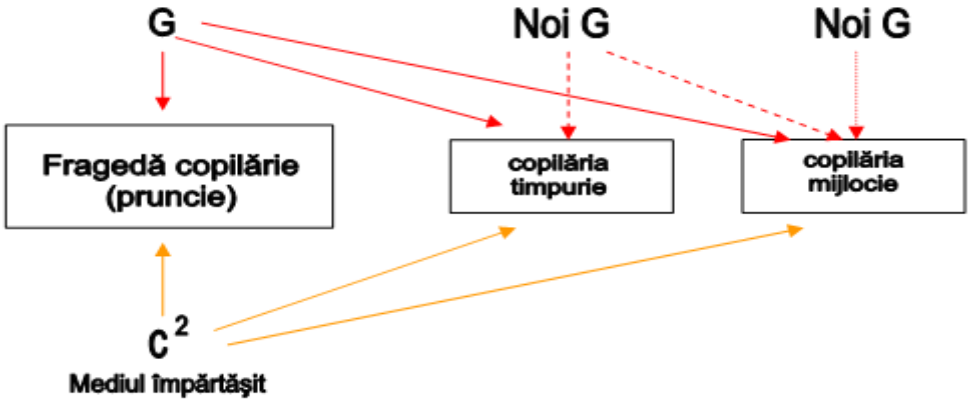


Fig. 3.9. Factorii genetici (G) contribuie atât la schimbare cât şi la continuitatea în g în timpul copilăriei. Mediul împărtăşit (c^2) contribuie numai la continuitate.

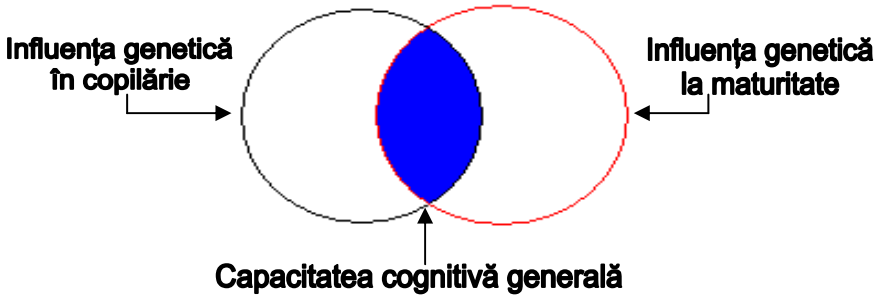


Fig. 3.10. Influenţa genetică asupra testelor de performanţă şcolară influenţează de asemenea şi capacitatea cognitivă generală în timp ce influenţele mediului sunt în mare măsură independente.

După cum s-a văzut mai sus, influenţele **mediului împărtăşit** influenţează de asemenea g în copilărie. Spre deosebire de efectele genetice, care contribuie la modificare precum şi la continuitate, analizele longitudinale sugerează că efectele mediului împărtăşit contribuie doar la continuitate. Adică, aceiaşi **factori de mediu împărtăşiţi** de către familie afectează g atât în pruncie cât şi în copilăria timpurie şi în cea mijlocie. Factorii socio-economici, care rămân relativ constanţi, pot să explice continuitatea mediului împărtăşit.

3.9. INCAPACITĂŢILE COGNITIVE

Într-o lume în continuă creştere a tehnologiei, incapacităţile cognitive cum ar fi retardarea mentală, incapacitatea de a învăţa şi demenţa, sunt importante responsabilităţi. Se cunoaşte mai mult despre cauzele genetice specifice a incapacităţilor cognitive decât oricare

dintre domeniile geneticii comportamentale. Se cunosc o mulţime de gene individuale şi aberaţii cromozomiale ce contribuie la retardarea mentală. Cu toate că cele mai multe dintre aceste tulburări sunt rare, împreună, explică o frecvenţă substanţială a retardului mental, în special retardările grave (adesea definite ca având o mărime a C.I. sub 50); media C.I. în populaţie este de 100, cu o deviaţie standrd de 15, care înseamnă că aproximativ 95% din populaţie are o valoare cuprinsă între 70 şi 130. Se cunoaşte mai puţin despre retardul uşor/blând cu un C.I. între 50 şi 70, cu toate că este mult mai frecvent. Tipurile specifice de incapacităţi cognitive, în special incapacitatea de a citi şi demenţa, sunt în atenţia cercetării curente pentru că genele linkate cu aceste incapacităţi au fost recent identificate. DSM-IV (Manualul de Diagnostic şi Statistic a Tulburărilor Mentale – IV) defineşte retardul mental în termeni ai activităţii intelectuale sub nivelul mediu. Se au în vedere patru nivele de retardare: **uşor** (C.I. 50-70), **moderat/mediu** (C.I. 35-50), **grav** (C.I. 20-35) şi **profund** (C.I. sub 20). Aproximativ 85% din totalul indivizilor cu retardare sunt clasificaţi ca având o retardare uşoară şi majoritatea lor pot trăi în mod independent şi să aibă o ocupaţie (post, funcţie). Indivizii cu retard moderat, în mod obişnuit au deprinderea de-a avea o bună auto-îngrijire şi pot să îndeplinească simple conversaţii. Deşi ei în general nu trăiesc independenţi, şi în trecut, erau instituţionalizaţi, azi, ei adesea trăiesc în comunitate într-o reşedinţă sau cu familiile lor. Indivizii cu retardare gravă, pot învăţa anumite deprinderi de auto-îngrijire şi înţeleg limbajul dar au dificultăţi în vorbire şi necesită o supraveghere considerabilă. Persoanele cu o retardare profundă pot înţelege o simplă comunicare dar în mod obişnuit nu pot vorbi; ei rămân instituţionalizaţi.

Cu toate că aceste distincţii a nivelelor de retardare sunt folositoare, sunt totuşi două probleme. Prima, se consideră că aceste deosebiri (ale DSM-IV) se bazează din greu pe C.I. şi nu în mod suficient pe deprinderi adaptative. Pentru că cercetarea genetică în domeniul retardării mentale s-a concentrat de asemenea pe C.I., originea diferenţelor în abilitatea adaptativă printre persoanele retardate trebuie în continuare să fie investigate. În al doilea rând, cercetările genetice furnizează un suport minim pentru existenţa a patru nivele.

3.9.1. Retardarea mentală: tulburări monogenice

Mai mult de 100 de tulburări genetice, cele mai multe extrem de rare, includ printre simptomele lor retardarea mentală. Tulburarea clasică este fenilcetonuria (PKU), iar descoperirea cea mai nouă este retardarea mentală Fra-X (sindromul X-fragil).

Fenilcetonuria

Cea mai bine cunoscută formă de retardare mentală cu transmitere autozomal recesivă este fenilcetonuria (PKU), care are o frecvenţă de la 1 la 10.000 naşteri. În cazul în care nu este tratată, C.I. este adesea sub 50 şi înainte de găsirea remediului, aproximativ 1% din indivizii cu retardare mentală gravă erau instituţionalizaţi. PKU este cel mai bun exemplu a utilităţii descoperirii genelor pentru comportament. Ştiind că PKU este cauzată de o singură genă duce la înţelegerea cum un defect genetic cauzează retardare mentală. Mutaţiile în gena care produce enzima fenilalaninhidroxilaza determină un blocaj genetic al căilor de metabolizare a fenilalaninei. Această enzimă fiind necesară conversiei fenilalaninei (un aminoacid esenţial) în tirozină (alt aminoacid). Ca urmare fenilalanina se acumulează şi este transformată pe o cale secundară în acid fenilpiruvic care se acumulează în S.N.C. în dezvoltare manifestând retardare mentală. Fenilalanina derivă din alimente mai ales din carnea roşie.

Deşi PKU se moşteneşte ca o tulburare recesivă cauzată monogenic, genetica moleculară a PKU nu este simplă. Gena pentru fenilalaninhidroxilază, care este situată pe cromozomul 12 (12q22-q24) manifestă numoeroase mutaţii diferite, dintre care unele cauzează forme mai blânde de retardare.

Tratamentul fenilcetonuriei constă în intervenţia mediului, o dietă săracă în fenilalanină, previne cu mult succes apariţia şi dezvoltarea retardului mental la copiii sub doi

ani. Se recomADNă în general ca dieta să fie menţinută cât mai mult posibil, cel puţin de-a lungul perioadei de adolescenţă. Femeile PKU trebuie să se reîntoarcă la o dietă strictă, săracă în fenilalanină înainte de a fi însărcinate pentru a preveni ca nivelul crescut al fenilalaninei să nu deterioreze fătul.

Sindromul X-fragil

Acest sindrom este al doilea ca frecvenţă ce cauzează retardare mentală după sindromul Down. Este de două ori mai frecvent la bărbaţi faţă de femei. Frecvenţa sindromului Fra-**X** este de 1:1250 bărbaţi, reprezentând 4-8% din bărbaţii retardaţi mental, şi 1:2500 femei. Este singura boală cunoscută până în prezent, ce poate fi asociată cu un situs fragil şi prima boală în
care s-a descoperit prezenţa unei mutaţii dinamice. Majoritatea bărbaţilor cu Fra-**X** sunt moderat retardaţi: mulţi sunt doar uşor retardaţi, şi câţiva au inteligenţa normală. Declinul C.I. al băieţilor cu Fra-**X** are loc după perioada copilăriei. Pe lângă C.I. în general scăzut, aproximativ ¾ dintre băieţii cu Fra-**X** au un facies caracteristic cu frunte înaltă, urechi mari, faţa lungă, cu mandibula proeminentă. Dup pubertate, majoritatea bărbaţilor prezintă macroorhidism, articulaţii hiperextensibile. Ei prezintă de asemenea o vorbire repetitivă, un slab contact ochi în ochi (aversiunea de a privi în ochii altora) şi mişcări continue a mâinilor. Dificultăţile în vorbire se situează între absenţa vorbirii şi dificultăţi uşoare de comunicare. Adesea se observă un model de vorbire dezordonat (talmeş-balmeş) în care vorbirea este rapidă, trunchiată, deformată, repetitivă şi confuză. Comprehensiunea limbajului este adesea mai bun decât exprimarea şi mai bună decât ceea ce aşteaptă în baza valorii C.I. (Dykens şi colab.,1994; Hagerman,1995). Părinţii în mod frecvent relatează că aceşti copii sunt prea activi, impulsivi şi neatenţi.

Până la găsirea genei pentru Fra-**X** în 1991, moştenirea ei a fost o enigmă. Gena nu se conforma cu un model simplu, **X**-linkat pentru că riscul ei creştea de-a lungul generaţiilor (un fenomen numit **anticipaţie**).

Pacienţii prezintă un hitus fragil, aproape de telomer, pe braţul lung al cromozomului **X** în Xq27. Situsul fragil este reprezentat de o lacună izocromatidică în cromozomul **X** metafizic. La nivelul acestui situs cromozomul se poate rupe în timpul lucrărilor de evidenţiere a cromozomilor. La nivelul situsului fragil a fost identificată gena implicată în acest sindrom, care a fost denumită gena FMR-1 (fragile & mental retardation 1).

Gena FMR-1 este formată dintr-un fragment de ADN de 38 Kb şi conţine 17 exoni şi 16 introni. Adiacent genei (FMR-1) se găseşte un segment format dintr-o secvenţă trinucleotidică (CGG) care, la persoanele sănătoase numărul secvenţelor repetitive a tripletului CGG este cuprins între 6 şi 54, şi este stabil. Creşterea numărului de secvenţe între 54 şi 200 face ca această secvenţă să fie instabilă, stare numită premutaţie. Această premutaţie nu cauzează retardare la descendenţi, dar aceştia devin purtători sau transmiţători ai bolii în cazul în care posedă premutaţia. Premutaţia se poate transforma în mutaţie la următoarea generaţie prin expansiunea tripletului de la 200 până la 3000 de repetări, mai ales atunci când cromozomul **X** prematur este moştenit de la mamă. Mutaţia cauzează sindrom **X**-fragil la majoritatea băieţilor, în schimb la fete mutaţia se va manifesta doar la jumătate dintre ele. Riscul ca o premutaţie să sufere o expansiune la o mutaţie plină creşte peste patru generaţii de la 5 la 50%.

Mutaţia împiedecă transcripţia genei FMR-1. Încă nu se ştie ce rol are gena FMR-1, deşi ea este exprimată în creier.

S-au găsit două alte secvenţe repetitive mult mai rare, care cauzează sindromul **X**-fragil ceea ce denotă că progresele din genetica moleculară în acest domeniu imprimă un ritm alert.

Alte tulburări cauzate de o singură genă

Multe alte tulburări monogenice, a căror defecte primare influențează alte aspecte decât retardarea mentală determină de asemenea efecte asupra C.I. Trei dintre cele mai frecvente tulburări sunt:

Distrofia musculară Duchenne (DMD)

Acest sindrom este **X**-linkat (Xp21), o tulbrare recesivă cu frecvență de 1:3500 băieți, cu aproximativ o treime din cazuri fiind datorate noilor mutații. Debutul bolii se situează frecvent, la vârsta de 3-5 ani având ca prim simptom deficitul de forță musculară. Bolnavii devin dependenți de scaunul cu rotile la vârsta de 11-12 ani, iar decesul survine în jurul vârstei de 20 ani ca rezultat al insuficienței respiratorii sau cardiace.

Gena distrofiei musculare Duchenne este formată din aproximativ 79-80 de exoni distribuiți de-a lungul a 2400 Kb ADN şi conține mesajul genetic pentru sinteza unei proteine citoscheletice: distrofia ARN-ului mesager al genei distrofinei are o lungime de 14 Kb. Gena distrofinei este cea mai mare genă umană identificată până acum. Ea singură ocupă 1,5% din cromozomul **X**. Dimensiunile neobişnuit de mare a acestei gene este unul din factorii răspunzători de incidența mare a DMD în toate populațiile umane.

Distrofina este o proteină în formă de baston, iar în compoziția ei intră 3685 de aminoacizi. Ea se află în muşcii striați, în muşchiul cardiac şi creier, fiind componenta majoră a rețelei citoscheletice subsarcolemice a muşchiului striat protejând fibrele musculare de deteriorarea mecanică în timpul numeroaselor procese de contracție-relaxare.

Mecanismele genetice care conduc la apariția fenotipului Duchenne sunt următoarele:

- deleție genetică în 50% din cazuri şi determină o scădere de 99% a cantității de distrofină sintetizată; în aceste cazuri debutul bolii este precoce (în timpul vieții fetale şi până la vârsta de un an), iar evoluția bolii este rapidă,
- în 5% din cazuri duplicația parțială a genei conduce la o deficiență de 99% a distrofinei; debutul bolii este între 3 şi 5 ani,
- 40% sunt mutații punctiforme, debutul bolii se situează după vârsta de 5 ani,
- în 65% din cazuri, pacienții cu o deleție a unuia sau a mai multor exoni.

Gena anormală a distrofinei este transmisă de către mamele vectoare. Acestea au riscul ca 50% din fiicele lor să fie vectoare şi 50% din băieții lor să fie bolnavi. O treime din cazurile DMD sunt cauzate de noi mutații. Mutațiile în gena distrofinei afectează de asemenea neuronii din creier. Media C.I. a băieților cu distrofia musculară Duchenne este 85%. Capacitatea verbală este mai grav afectată față de abilitățile nonverbale, deşi efectele asupra capacității cognitive sunt extrem de variabile.

Sindromul Lesch-Nyhan (hiperuricoza) este o boală cauzată de dereglări în metabolizarea purinelor. Gena mutantă, recesivă este localizată pe brațul lung al cromozomului **X** (Xq26-27) cu o incidență de aproximativ 1 la 20.000 naşteri băieți. Enzima deficitară codificată de genă este hipoxantin-fosforibozil-transferaza. Activitatea biologică redusă a acestei enzime deficitare duce la un nivel crescut a sintezei de purine (implicate în producerea de acizi nucleici) şi acumularea de acid uric.

La naştere, copiii cu acest sindrom par normali, apoi în copilărie, datorită afectării S.N.C. se instalează semne piramidale: mişcări necontrolate, spastice, retardare mentală, calculi renali, artrită gutoasă. Cea mai izbitoare caracteristică a acestei tulburări este comportamentul compulsiv (de constrângere interioară) spre automutilare în peste 85% din cazuri (Anderson şi Ernst,1994). Cele mai tipice sunt muşcarea limbii şi a degetelor care, uneori sunt atât de grave încât duc la pierderea extensivă de țesut. Tendința spre un comportament de automutilare debutează timpuriu în copilărie sau cel mai târziu în adolescență. Comportamentul este dureros pentru individ, deşi este necontrolabil. În termeni ai incapacității cognitive, cea mai mare parte a indivizilor au dificultăți moderate sau grave la învățătură, iar vorbirea este în mod obişnuit deteriorată. Memoria atât pentru cea recentă cât şi pentru evenimentele trecute pare să nu fie afectată

Diagnosticul este confirmat de concentrația crescută a acidului uric şi a precursorilor săi metabolici în urină.

Neurofibromatoza tipul 1 (NF1)

A fost descrisă pentru prima dată în secolul al XVIII-lea de către Recklinghausen care a creat şi termenul de neurofibromaton. El a notat că boala este familială şi că apar pete brune pe corp.

Neurifibromatoza este una din cele mai frecvente boli autozomal dominante. NF1 determină tumori ale pielii şi a ţesutului nervos, se manifestă clinic prin prezenţa, în 90% din cazuri, a unor pete café-au-lui, ce apar în copilărie, în număr de minim 6, cu diametrul de 1 cm însoţite de neurofibroane, tumori mici, moi, benigne, ale căror număr creşte odată cu înaintarea în vârstă. Bolnavii prezintă statură mică, variate malformaţii scheletice, macrocefalie, epilepsie şi tumori ale S.N.C. (4% din cazuri).

Gena pentru neurofibromatoza tip 1 este localizată pe braţul lung al cromozomului 17, în 17q11-12. Produsul genei NF1 este neurofibromina, are rol în transmiterea semnalelor de creştere şi face parte din familia proteinelor citoscheletice. NF1 are o incidenţă de aproximativ 1 la 3.000 de nou-născuţi, jumătate din cazuri sunt determinate de mutaţii noi. Gena NF1 se crede că funcţionează ca o genă supresoare tumorală, fiind moştenită de la tată în peste 90% din cazuri. Doar recent indivizii cu NF1 au fost examinaţi în ceea ce priveşte capacitatea cognitivă. S-a găsit că majoritatea celor afectaţi au C.I. cuprins între valori scăzute şi valori medii (fig. 3.11.).

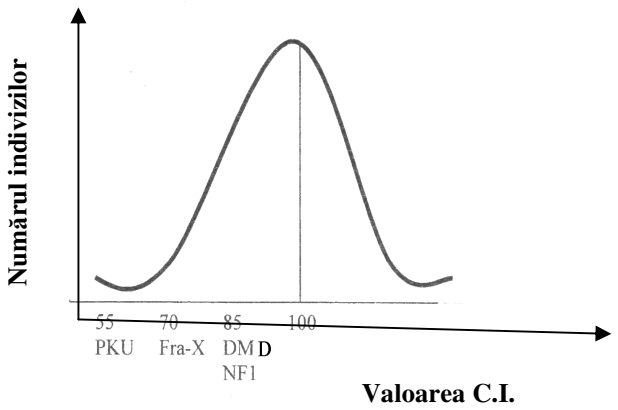


Fig. 3.11. Cele mai frecvente boli monogenice ce cauzează retardare mentală. Deşi valoarea medie a C.I. este scăzută se află o largă gamă a funcţiilor cognitive.

3.9.2. Tulburări în învăţare

Mulţi copii au dificultăţi în a învăţa să citească. Pentru unii dintre ei se pot identifica cauze specifice, cum ar fi retardare mentală, vătămarea creierului, probleme senzoriale şi privaţiuni. Cu toate acestea, mulţi copii fără aceste complicaţii găsesc o mare dificultate la citire. De fapt, citirea este de o importanţă primordială pentru aproximativ 80% din copiii cu diagnosticul tulburări de învăţare. Copiii cu tulburări specifice de citire (cunoscută de asemenea ca dislexia) citesc încet şi adesea cu o comprehensiune redusă. Când citesc cu voce tare o îndeplinesc în mod necorespunzător. Această încapacitate a fost remarcată de la începutul secolului şi este demnă de atenţie scurta descriere a lui Thomas (1905):

J.H. de 14 ani a urmat cursurile unei şcoli speciale. În martie 1901, el notează: "progresează în toate disciplinele şcolare în afara cititului; nu poate interpreta nici un cuvânt". În noiembrie 1904 nici un progres nu s-a făcut la citire cu toate că deprinderile (cunoştiinţele) lui în alte aspecte sunt normale. Rezolvă cu uşurinţă în aritmetica mentală probleme dificile, desenul este bun iar deprinderile manuale excelente. Nu poate citi cuvântul "pisică" cu toate că la rostirea lui, îndată îi cunoaşte semnificaţia.

O soră de-a lui, S.H. a urmat aceeaşi şcoală iar aprecierea finală constată că ea era capabilă la toate disciplinele şcolare în afara cititului, la absolvirea şcolii.

Mama acestor copii a afirmat că ea însăşi n-a fost în stare niciodată să înveţe a citi deşi avea toate oportunităţile. Alţi cinci copii din aceeaşi familie erau incapabili să citească.

Studiile familiale au demonstrat că incapacitatea de a citi se moşteneşte în familie. Fraţii şi părinţii copiilor cu această incapacitate au un scor în mod semnificativ mai slab la testele privind cititul faţă de fraţii şi părinţii copiilor normali (lotul martor).

Investigaţiile efectuate pe un mare număr de gemeni au confirmat influenţa genetică asupra incapacităţii de a citi (De Fries şi colab.,1987). Din mai mult de 200 perechi de gemeni în care cel puţin o pereche de gemeni erau cu această incapacitate, concordanţa pentru gemenii identici a fost de 66% şi 40% pentru gemenii fraternali, un rezultat care sugerează o influenţă genetică moderată. Datele anelizelor sugerează de asemenea că heritabilitatea incapacităţii de a citi, o concluzie care ar presupune că factorii genetici diferiţi afectează incapacitatea de a citi şi capacitatea de a citi.

Este în mod general acceptat faptul că, asemenea celor mai complexe tulburări, incapacitatea de a citi este cauzată de gene multiple precum şi de multipli factori de mediu. Pe lângă această tulburare se mai recunosc tulburări în înţelegerea matematicii şi tulburări de exprimare în scris.

3.9.3. Demenţa

Deşi îmbătrânirea este un proces extrem de variabil, nu mai puţin de 15% din persoanele trecute de 80 de ani suferă un grav declin cognitiv cunoscut ca demenţă. Până la vârsta de 65 de ani incidenţa este mai mică de 1%. Printre persoanele în vârstă demenţa determină cele mai multe zile de spitalizare în comparaţie cu alte tulburări psihiatrice.

Aproximativ jumătate din toate cazurile de demenţă implică boala Alzheimer (AD). AD are loc extrem de gradat de-a lungul a mai multor ani, debutând cu pierderea memoriei pentru evenimentele recente care de fapt, afectează o mulţime de persoane în vârstă, dar este mult mai gravă la indivizii cu AD. Iritabilitatea şi dificultatea de a se concentra sunt de asemenea observate destul de frecvent. Memoria în mod gradat se deteriorează cuprinzând comportări simple cum ar fi uitarea stingerii focului la aragaz sau robinetul de la apă. Posibil ca după 3 ani, uneori după 15 ani, indivizii cu AD să ajungă ţintuiţi la pat. Din punct de vedere biologic, AD implică modificări extensive în celulele nervoase ale creierului, sintetizându-se plăci proteice numite β-amiloid ceea ce duce la moartea celulelor nervoase.

Recent, prin studii asupra gemenilor cu AD s-au găsit evidenţe pentru influenţe genetice cu o concordanţă de circa 60% pentru gemenii identici şi 30% pentru cei fraternali.

S-a constatat că o formă rară (1/10.000) a bolii Alzheimer apare înainte de 65 de ani şi manifestă evidenţe pentru o moştenire autozomal dominantă. Cea mai mare parte a acestor cazuri de declanşare timpurie se datorează unei gene de pe cromozomul 14. În anul 1995, gena ofensatoare (presenilin-1) a fost identificată (Sherrington şi colab.,1995), cu toate că încă nu se cunoaşte felul în care gena cauzează declanşarea timpurie a AD. O genă similară (presenilin-2) de pe cromozomul 1 este de asemenea responsabilă pentru anumite cazuri şi poate fi asociată cu declanşarea timpurie, sunt linkate la cromozomul 21.

Marea majoritate a cazurilor Alzheimer au loc după vârsta de 65 ani, în mod specific la persoanele septuagenare şi octogenare. O realizare majoră spre înţelegerea declanşării tardive a bolii Alzheimer, este descoperirea unei puternice asociaţii alelice cu o genă (apolipoproteina E) de pe cromozomul 19. Această genă are trei alele (în mod confuz numite alelele 2, 3 şi 4). Frecvenţa alelei 4 este de circa 40% la indivizii cu boala Alzheimer şi 15% în eşantioanele de control. Aceste rezultate sugerează că circa de şase ori creşte riscul pentru declanşarea târzie a AD pentru indivizii care au una sau două din aceste alele.

Din cauză că apolipoproteina E este cunoscută pentru rolul ei în transportul lipidelor în întreg organismul, asocierea ei cu atacul tradiv al AD a creat la început o nedumerire. Fiecare din cele trei polimorfisme se află în exoni şi produc în proteina sintetizată o modificare structurală ce atrage după sine substituţia unui singur aminoacid.

Alte roluri ale genei au devenit cunoscute, cum ar fi creşterea productivităţii proteinei ca urmare a unor vătămări ale sistemului nervos, aşa cum se întâmplă în traumele craniale mai ales la boxerii şi cel mai important, rolul ei în formarea plăcii.

S-a propus o ipoteză pentru explicarea efectelor acestor alele la formarea în celulele nervoase a plăcilor caracteristice bolii Alzheimer. Plăcile sunt formate dintr-un fragment de proteină numit β-amiloid. Când se formează β-amiloidul, într-un fel sau altul, distrug celulele nervoase. Tipul de apolipoproteină E codificată de alela 4 se leagă mai repede cu β-amiloidul, ducând la formarea depozitelor amiloide, care în schimb, determină formarea plăcilor şi apoi, eventual la moartea celulelor nervoase. Alela 2 poate bloca asamblarea β-amiloidul. Alela 3 a apolipoproteinei E pare că previne formarea reţelelor neurofibrilare, benzi dense de fibre anormale ce apar în citoplasma unor celule nervoase.

3.9.4. Anomaliile cromozomiale şi comportamentul uman

În puține cazuri o anormalitate cauzată genetic poate fi observată în mod direct. Una din aceste stări o reprezintă anomaliile legate de cromozomii autozomi şi cei de sex care, ne dau posibilitatea de a vedea genotipul, respectiv cariotipul aberant din care se exprimă direct fenotipul.

În ciuda faptului că aproximativ 40 de ani au trecut de când tehnologia citogenetică a făcut posibilă observarea cromozomilor la microscop, doar în ultimele două decade apar informații considerabile asupra acestui subiect. În 1956 Tjio şi Levan au demonstrat pentru prima oară că numărul diploid al cromozomilor umani este de 46 şi nu 48 cum s-a crezut până atunci. Tehnica de bandare a cromozomilor a permis o identificare mult mai precisă a structurii şi morfologiei cromozomilor deschizând calea identificării anomaliilor numerice şi structurale ce stau la baza tulburărilor, fizice şi mentale.

Aşa cum s-a menționat anterior, aberațiile cromozomilor umani sunt destul de frecvente. În jumătate din produsul de concepție uman sunt implicate astfel de anomalii şi cea mai mare parte a acestora sunt eliminate prin avort spontan înainte de săptămâna a 28 de gestație. Unul din 200 fetuşi cu anomalii cromozomice supraviețuiesc până la naştere, alții mor curând după naştere. De exemplu, doar 10% dintre copiii cu trisomia 18 (frecvența 1:5.000 de naşteri) trăiesc mai mult de un an; cei cu trisomia 13 (1:6.000 naşteri) mor într-o proporție de 50% în prima lună după naştere, alții supraviețuiesc după naştere dar cu consecințele unui comportament deviant şi malformații fizice.

Anomaliile cromozomice sunt modificări ale structurii sau numărului cromozomilor. Ele sunt anomalii cantitative ale materialului genetic.

Anomalii structural-cromozomale

În urma acțiunii unor agenți mutageni în timpul vieții intrauterine, pot să apară diferite restructurări ale cromozomilor cum ar fi: **deleția** sau monosomia parțială (pierderea unui segment cromozomal intercalar sau terminal), **duplicații**, **inversii**, **translocații**, **cromozomi inelari**, şi pot interesa autozomii sau gonozomii. Aceste modificări ale formei (morfologiei) cromozomilor sunt însoțite de modificarea cantității (±) de material genetic sau de o modificare a ordinei genelor.

Sindromul "Cri du chat" ($5p^-$)

Sindromul a fost descris de Lejeune în 1963. Purtătorii acestei deleții parțiale a brațului scurt al cromozomului 5 (lipseşte 15 până la 80% din brațul scurt **p**) scot un țipăt neobişnuit, un plânset monoton cu o octavă mai înaltă decât cel normal în primele două luni de viață, care seamănă cu miorlăitul motăneilor, de unde şi numele sugestiv al sindromului. Tulburarea este destul de rară, aproximativ 1/10.000. Printre nou născuți predomină fetele. Raportul sex este de 0,5, probabil este vorba de eliminarea preferențială a băieților. După doi ani însă, raportul dintre sexe se egalizează datorită mortalității ridicate a fetelor. Până acum nu s-a descoperit nici un factor favorizant care determină accidentul cromozomial, se pare totuşi că în majoritatea cazurilor este o mutație "de novo". Sindromul este însoțit de malformații multiple: microencefalia este deseori simptomul major pentru care se cere investigația citogenetică, hipotonie constantă, hipertelorism (ochii sunt larg separați). Datorită hipotoniei, copilul seamănă cu o "păpuşă de cârpă" şi nu zâmbeşte.

Înapoierea mentală este profundă, mai accentuată decât în sindromul Down. Cei mai mulţi bolnavi au un coeficient de inteligenţă sub 20, rareori peste 50. Aşa se explică de ce bolnavii sunt incapabili să comunice. Înapoierea mentală este consecinţa unor anomalii variate ale creierului. Unii bolnavi au hidrocefalie, alţii atrofie corticală; lobii frontali sunt foarte mici. Copiii afectaţi sunt hipotonici. Mai târziu hipotonia dispare, la fel şi ţipătul caracteristic după vârsta de 3 ani dar vocea rămâne ascuţită, unele din anomalii se atenuează. Media de viaţă este necunoscută. Ceva mai puţin de 10% mor timpuriu, din cauza, în special, a malformaţiilor cardiace. Speranţa de viaţă este însă destul de mare. S-au raportat câţiva adulţi cu acest sindrom, unul dintre ei având 55 de ani.

Sindromul Wolf-Hirschhorn ($4p^-$)

În 1964, U. Wolf în Freiburg şi K.Hirschhorn în New-York în mod independent au descris simptomele clinice a deleţiei parţiale a braţului scurt al cromozomului 4 ($4p^-$). Deleţia apare "de novo" în 90% din cazuri; 10% sunt cauzate de translocaţii. Peste 80% din deleţii sunt de origine paternă. Materialul cromozomial implicat în deleţie are o lungime de minimum 800 Kb. Tabloul clinic este caracteristic: retardare mentală (C.I. <20), dismorfism cranio-facial, hipospadias, trunchi lung, membre subţiri, malformaţii cardiace (50% din cazuri), renale, ale sistemului nervos. Incidenţa este de 1/50.000.

Prin tehnici de bandare prometafizică s-a demonstrat că unele sindroame sunt datorate unor deleţii submicroscopice, numite **microdeleţii**. Microdeleţiile pot implica pierderea câtorva gene situate în loci adiacenţi, rezultând sindroame ale genelor contigue sau de microdeleţie cum ar fi:

Sindromul Angelman şi Prader-Willi sunt afecţiuni clinice diferite caracterizate prin disfuncţii ale dezvoltării şi un comportament neobişnuit. Aceste sindroame sunt cauzate de pierderea funcţiei a două regiuni situate strâns legate în partea proximală a braţului lung al cromozomului 15q11-13. Aceste două tulburări se disting prin pierderea funcţiei alelei fie de la tată, fie de la mamă, fapt datorat **întipăririi genomice**. Cromozomii omologi, materni şi paterni pot funcţiona diferit, adică genele conţinute au expresivitate diferită în funcţie de originea parentală. Efectul "părintelui de origine" se numeşte întipărire (amprentă) genomică. Mecanismul exprimării diferite a genelor materne şi paterne se presupune că este determinat de metilarea ($-CH_3$) diferită a acestora. Procesul are loc în stadiile timpurii ale dezvoltării embrionare şi are rol în reglarea la nivel transcripţional a activităţii genelor. Într-un număr considerabil de boli, exprimarea fenotipului morbid este dependentă de moştenirea genei mutante de la mamă sau de la tată. În cazul **sindromului Angelman** (frecvenţa este de 1/25.000 naşteri) partea proximală a braţului lung al cromozomului 15 prezintă o mică deleţie (15q11-13) moştenită de la mamă. Bolnavii cu acest sindrom prezintă retardare mentală cu o dezvoltare slabă a vorbirii, convulsii, slabă coordonare motorie (ataxie), hipopigmentaţie. Au o dispoziţie prietenoasă, râd fără vreun motiv aparent, sunt veseli, hiperactivi. În cazul **sindromului Prader-Willi** (frecvenţa este de 1/15.000), deleţia 15q11-13 este de origine paternă. Această boală se caracterizează prin: hipotonie neonatală, dezvoltare întârziată, hiperfagie/obezitate, talie mică, mâini şi picioare mici, hipogonadism, cu retardare mentală în diferite grade, dificultăţi multiple la învăţare cu un C.I. sub normal, de asemenea prezintă accese de irascibilitate (furie). Majoritatea bolnavilor (aproximativ 70% prezintă o deleţie ce afectează 4-5.000 Kb ADN; la acest nivel a fost identificată o genă cu lungimea de 1000-15000 Kb ADN.

Există şi cazuri fără deleţie. Acestea sunt datorate **disomiei uniparetale** (conţin doi cromozomi de acelaşi tip moşteniţi de la un singur părinte). Disomia paternă pentru cromozomul 15 determină sindrom Angelman (aproximativ 2% din cazuri), iar cea maternă sindrom Prader-Willi (30% din cazuri). Aberaţia cromozomală în ambele sindroame apare, în mare majoritate a cazurilor, "de novo"; riscul fraţilor probADNului este mai puţin de 1% de a face boala.

Sindromul Williams (7q11-23)

Capacitatea de a vedea un obiect sau o picătură ca un ansamblu de părţi constitutive şi apoi să construieşti o replică a originalului din părţile lui constitutive este numită capacitatea constructivă vizuo-spaţială. Exemple de construcţii vizuo-spaţiale includ desenul (probe

grafice), încheierea cămăşii, construirea de modele, facerea unui pat, asamblarea mobilei a cărei părţi componente sunt neasamblate, etc.

Construcţia vizuo-spaţială este o capacitate cognitivă fundamentală. Importanţa ei în viaţa de zi cu zi, a dus la includerea ei în toate evaluările inteligenţei.

O constatare obişnuită pentru testele spaţiale este că bărbaţii tind să aibă scoruri mai mari decât femeile, în schimb femeile au scoruri mai ridicate la testele verbale. Acestea se datoresc evoluţiei şi a determinării genetice în diferenţele sexuale.

Sindromul Williams se datorează unei microdeleţii hemizigote de pe unul din cromozomii 7, care implică circa 16 gene deletate în regiunea 7q11-23.

Sindromul se caracterizează prin:

- retard mental; limbajul este la fel de mult afectat ca şi alte capacităţi cognitive,
- trăsături faciale dismorfice,
- stenoză aortică supravalvulară,
- fonofobie – hipersensibilitate la sunete (95 % dintre pacienţi),
- dificultate extremă în construcţia vizuo-spaţială. Aceasta se datorează faptului că atenţia lor se concentrează asupra părţilor componente a unor structuri în dauna elementului global. Când desenează obiecte, ei se concentrează asupra părţilor din obiect, a caracteristicilor locale decât pe obiectul ca întreg (a organizării globale).

Recent, s-a constatat că dificultăţile evidenţiate de subiecţii cu sindromul Williams sunt cele de dezvoltare, adică a secvenţelor de dezvoltare normală.

S-a găsit că, copiii care se dezvoltă normal, la 4-5 ani produc desene asemănătoare cu „bicicleta” (fig. 3.12. a); astfel de producţii fac parte din secvenţa normală de dezvoltare a învăţării desenului; dar copiii cu sindromul Williams îl realizează la 10 ani.

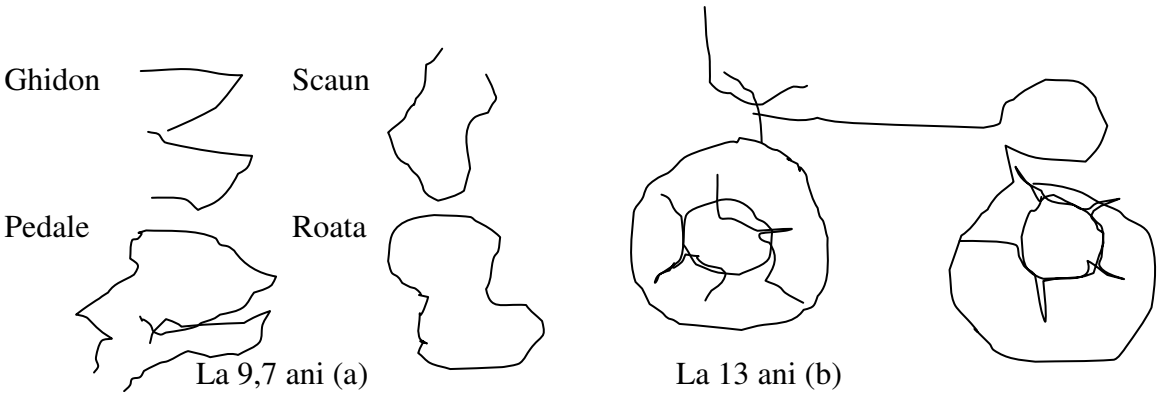


Fig. 3.12.

O îmbunătăţire evidentă este demonstrată peste timp; adesea, părţile obiectelor sunt integrate în mod clar şi coerent în întreg (fig. 3.12. b).

Cauza simptomului rezidă în tulburări a structurii ţesutului conjuctiv, care duce la întârzierea creşterii şi la multiple probleme medicale. Atât gena pentru elastină cât şi enzima LIM-kinaza sunt absente. Elastina este o componentă cheie a ţesutului conjuctiv, conferind proprietăţi elastice. Deleţia genei pentru elastină duce la boli vasculare (stenoză aortică supravalvulară). LIM-kinaza este puternic exprimată în creier, iar absenţa ei se crede că explică deteriorarea cognitivă a construcţiei vizuo-spaţiale. Frecvenţa bolii este de aproximativ 1:25.000.

3.9.5. Anomalii numeric cromozomale

3.9.5.1. Sindroame cauzate de aneuploidii autozomale.

Aneuploidiile (genotip anormal în care numărul cromozomilor poate fi: 2n+1, 2n-1, 2n+2, 2n+3, etc.) autozomale umane au o simptomatologie similară caracterizată prin

retardare mentală, malformații congenitale multiple, trăsături dimorfice şi retardare în creştere.

Trisomia 21 sau Sindromul Down [47,xx(xy)21+] are o incidenţă de 1 la 600 până la 1 la 700 de nou-născuți, fiind cea mai frecventă şi mai importantă cauză a retardării mentale, ceea ce explică procentul de aproximativ 10% a indivizilor Down instituționalizați. Riscul naşterii unui copil cu sindromul Down creşte exponențial cu vârsta mamei (tabelul 3.1.). Sindromul a fost descris pentru prima dată ca o entitate bine definită dintr-o grupă de deficiențe mentale de către Langdon Down în 1866, care l-a denumit idioțenie mongoloidă pentru a descrie asemănarea superficială existentă la aceşti copii şi indivizii populațiilor asiatice. Termenul este eronat deoarece toți copii afectați de acest sindrom, inclusiv cei din populațiile asiatice, prezintă aceleaşi aspecte fenotipice.

Tabelul 3.1. Incidența sindromului Down în funcție de vârsta mamei

Vârsta mamei la naşterea copilului	Incidența sindromului Down
20	**1/1500**
25	**1/1350**
30	**1/900**
35	**1/400**
36	**1/300**
38	**1/200**
39	**1/150**
40	**1/100**
42	**1/65**
44	**1/40**
45	**1/30**

Se generalizează în prezent denumirea de sindrom Down sau trisomia 21. În anul 1959, Lejeune a descoperit originea sindromului ca datorându-se prezenței unui cromozom suplimentar 21, liber sau translocat pe cromozomul D sau G (fig. 3.13.).

Citogenetic, sindromul Down este cauzat din 95% din cazuri de prezența unui cromozom 21 suplimentar, care provine din nondisjuncția cromozomială în meioza 1 maternă. Translocația determină 3% din cazuri, iar 2% sunt mozaicuri (46/47).

Translocația 21/14 este moştenită, de regulă de la mamă. Acestea au un caracter preferențial deoarece 90% dintre ele implică un cromozom 21 şi un cromozom 14 şi numai 10% un cromozom 21 şi un cromozom 15. Indivizii cu translocația 21/14 au în mod obişnuit un părinte cu aceeaşi condiție. Aşa cum rezultă din figura 4.3, translocația de la mamă este balansată în sensul că are o cantitate de material cromozomial normal şi în consecință ea apare fenotipic normală. Cu toate acestea, gameții produşi de părintele matern sunt atât balansați cât şi cu translocații nebalansate dar şi normali.

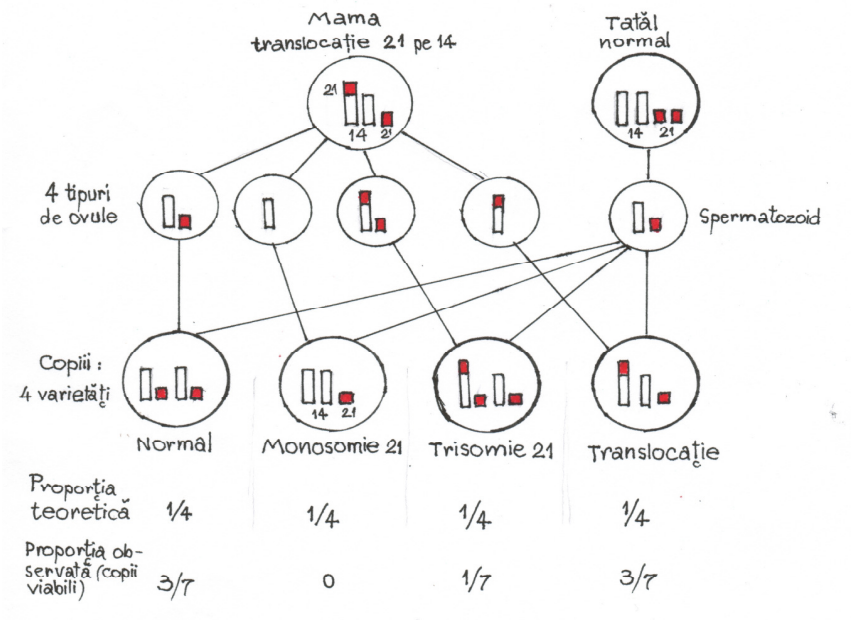


Fig. 3.13. Translocaţia 21/14 în cazul sindromului Down (după J.Frézal,1993).

Tulburări psihomotorii

Înapoierea mentală este constantă şi profundă. C.I. variază de la individ la individ, media se situează în jurul valorii de 55, scade paralel cu vârsta. În perioada adolescenţei deprinderea limbajului este în general la nivelul unui copil de trei ani. Majoritatea indivizilor cu sindromul Down care ajung la vârsta de 45 de ani suferă de un declin cognitiv al demenţei, fapt care a constituit iniţial un punct de reper pentru a sugera că o genă asociată cu demenţa ar putea fi pe cromozomul 21.

La naştere, copilul este apatic. Mai târziu devine afectuos şi temător. După o perioadă de instabilitate, între 6 şi 8 ani, comportamentul se modifică, copilul devine încăpăţânat şi uneori agresiv. Vorbitul rămâne întotdeauna rudimentar, iar scrisul imposibil sau extrem de dificil. Memoria este însă bună.

Hipotonia este una dintre caracteristicile sindromului. Copilul va fi un dependent social, dar în condiţii bune va fi capabil să facă munci simple, bazate într-o largă măsură pe reflexe.

Media de viaţă este mică: 16 ani; 30% dintre ei mor în primele luni, 53% la sfârşitul primului an şi restul după 10 ani.

Speranţa de viaţă creşte până la 22 ani pentru copiii care au ajuns la vârsta de 1 an şi până la 26 ani pentru cei care au supravieţuit până la 9 ani. Creşterea este lentă. Hipotrofia staturo-ponderală este importantă. În timp, unele semne clinice se atenuiază; hiperextensibilitatea articulaţiilor, hipotonia musculară, o parte dintre bolnavi nu mai ţin gura întredeschisă.

Profilaxia, în condiţiile actuale este o problemă de maximă actualitate şi presupune adoptarea unor măsuri care să reducă frecvenţa cazurilor sporadice şi familiale. Aceasta înseamnă în primul rând educaţie genetică a mamelor care trebuie să ştie că riscul de a avea un copil cu trisomie 21 creşte paralel cu vârsta. Dacă riscul este neglijabil pentru mamele tinere sau relativ tinere, devine aproape inacceptabil pentru mamele trecute de 40 de ani.

3.9.5.2. Sindroame cauzate de aneuploidii heterozomale

Sindromul Klinefelter (XXY)

În 1942, Klinefelter şi colaboratorii au descris un sindrom caracterizat prin azoospermie, ginecomastie, atrofie testiculară, leidigism **A**, la pubertate. Bradbary şi colaboratorii (1956) au demonstrat că bărbaţii cu acest sindrom sunt cromatin-pozitivi. Trei ani mai târziu, Jacobs şi Strong descopereau că purtătorii tulburării au un cromozom **X** suplimentar (47, XXY). Foarte curând s-au descoperit alte variante citogenetice (XXY, XXXY, XXXXY, XXYY, XXXYY, fie mozaicuri:XX/XX, XY/XXY, XY/XYY, XXY/XYY, etc.).

Frecvenţa sindromului în populaţia generală este de aproximativ 2/1000 nou născuţi băieţi. Ei reprezintă aproape 1% dintre cei instituţionalizaţi pentru retard mental, epilepsie sau boli mentale. În serii de psihopaţi-schizofrenici, maniaco-depresivi, perverşi sexuali, 0,60% erau cromatin-pozitivi. Dacă se studiază incidenţa în funcţie de diagnostic atunci se observă că cele mai mari valori sunt întâlnite în psihozele endogene, alcoolism şi tulburări de caracter.

Factorii care favorizează non-disjuncţia poate să aibă loc fie în ovogeneză, şi în acest caz intervine vârsta mamei, fie în spermatogeneză. S-a remarcat că aproape 20% dintre femeile care au născut copii cu sindrom Klinefelter aveau peste 40 de ani, riscul creşte paralel cu vîrsta. Este firesc astfel ca cei mai mulţi dintre copiii cromatin-pozitivi să fie printre ultimii născuţi sau chiar ultimii.

Clinic, sindromul Klinefelter se manifestă printr-o serie de tulburări interesând în principal: morfotipul, dezvoltarea sexuală, dezvoltarea psihică.

a. <u>Aspectul morfologic</u>

Trăsăturile generale şi evocatoare pentru acest sindrom sunt:

- aspect longilin, gracil şi efilat, realizat prin talie de cele mai multe ori înalt, umeri şi torace îngust, musculatură slab dezvoltată.

- disproporţie între trunchi şi membre, datorită dezvoltării preponderente a membrelor. - disproporţie între umeri şi bazin, predominând dezvoltarea bazinului.

Aceste trăsături generale, identificabile de timpuriu, chiar şi în copilărie, se accentuează la pubertate şi se perfecţionează la adult. Apariţia lor precoce evocă determinismul lor genetic. Greutatea bolnavilor este rar în armonie cu talia. La bolnavii tineri există deficit ponderal global. Cu cât se avansează în vârstă, paniculul adipos se dezvoltă şi uneori raportul dintre greutate şi talie se schimbă în favoarea greutăţii.

Topografia paniculului adipos este caracteristic gonoidă, predominând în jumătatea inferioară a corpului dar şi pe regiunea mamară, unde adesea se formează adevărate adipomastii.

b. <u>Dezvoltarea sexuală</u>

Sfera sexualizării este constant şi profund afectată. Sindromul, în mod obişnuit nu este depistat până la pubertate, când anumite efecte pot fi ireversibile. Cea mai mare parte a problemelor sunt cauzate de nivelul scăzut al hormonului masculin, testosteronul, esenţial pentru dezvoltarea normală la pubertate. Astfel, este necesară identificarea timpurie a subiecţilor pentru terapie hormonală care poate îmbunătăţii starea bolnavilor, totuşi sterilitatea persistă.

Tulburări ale sexualizării corporale

Pilozitatea sexuală masculină este puternic deficitară. Pilozitatea pubiană este de obicei rară şi inserată orizontal, pilozitatea facială, absentă în unele cazuri, este rară, parţial dezvoltată, debilă şi creşte greu în altele. Pilozitatea presternală este complet absentă. Vocea rămâne nemodificată, păstrând caracterul infantil sau bitonal caracteristic puberului. Ginecomastia, atunci când există, constituie una dintre particularităţile sindromului: apare la pubertate dar şi la adult sau chiar la subiecţii în vârstă înaintată. Dinamica sexuală este puternic afectată în majoritate cazurilor. Sunt interesante toate componentele ei care suferă grave afectări. Pacientul manifestă fie indiferenţă, fie confabulează afirmând că are un comportament sexual normal. Există însă şi cazuri rare în care comportamentul sexual este cvasinormal.

Tulburări psihocomportamentale

În sindromul Klinefelter sunt afectate toate componentele activităţii nervoase superioare. Gradul de afectare variază de la caz la caz.

- oligofrenia este manifestarea cea mai frecventă (aproximativ 25% au un deficit psihic). Gradul debilităţii mentale este însă extrem de variabil, ocupând toate treptele intermediare între inteligenţa uşor deficitară, chiar normală, şi idioţie (în special la indivizii cu formula XXXXY care prezintă o retardare severă şi deformaţii sexuale). Ateţia, atât cea voluntară cât şi cea spontană este redusă prin dezinteres, abulie şi hipotonie afectivă. Afectivitatea este scăzută, superficială şi colorată cu o labilitate emotivă neadecvată circumstanţelor. Activitatea este redusă, oboseşte uşor fizic şi intelectual. Comportamental, klinefelterienii sunt leneşi, impulsivi, indolenţi, infantili, asociabili, confabulanţi sau mitomani.

Bender şi colab. (1987) au demonstrat că băieţii cu un cromozom **X** suplimentar au o dificultate de bază în folosirea limbajului în gândire decât în înţelegerea limbajului perse. Caracteristic, ei au găsit apariţia acestor stări în decodarea a ceea ce aud, stocarea acestor informaţii în memorie şi apoi regăsirea cuvintelor potrivite pentru exprimarea unei idei. Mai mult decât atât, aceşti cercetători au găsit o incidenţă relativ mare a dislexiei printre băieţii cu cromozomi **X** excedentari, asociată cu o marcată deteriorare a memoriei auditive de scurtă

durată şi în paralel o viteză scăzută a procesării lingvistice. Disfuncţia neuromotoare este redusă în ceea ce priveşte integrarea senzitivo-motorie, prezentând reflexe primitive şi tulburări în deprinderile motorii fine şi grosiere.

Delincvenţa

Observaţii sporadice, dar mai ales cercetări sistematice au arătat că frecvenţa bărbaţilor cromatin-pozitiv este semnificativ mai mare (1-4%) în serii constituite din delincvenţi înapoiaţi mental decât în populaţia generală. Casey (1966) a găsit 21 de bolnavi cu sindrom Klinefelter printre 942 (2,2%) de înapoiaţi mental cu comportament antisocial. Se presupune că factorii socio-economici defavorabili au o participare deosebită. Indivizii normali, chiar în condiţii de mediu nefavorabile, reacţionează normal. Bărbaţii cu sindrom Klinefelter au însă frecvent un uşor deficit mental şi leziuni cerebrale, ceea ce favorizează apariţia unui comportament antisocial.

Sindromul Turner (X0)

Femeile cu cariotipul 45X în mod specific sunt mai stigmatizate fizic şi cu mai multe probleme medicale decât celelalte tipuri cu aberaţii gonozomale.

Incidenţa sindromului Turner este de aproximativ 1/2500 naşteri şi în mod frecvent se găsesc în avorturile spontane (995 a fetuşilor X0). Este cel mai binecunoscut sindrom, distingându-se printr-un complex malformativ caracteristic. Pe primul plan stă hipotrofia staturo-ponderală (înălţimea: 128-157 cm) şi sterilitate. Prezintă malformaţii cefalice atât de evidente şi de caracteristice încât diagnosticul poate fi pus fără nici un fel de dificultăţi. Gâtul scurt şi palmat (expresie de sfinx) rezultat al malformaţiilor vertebrelor cervicale. Inserţia cefalică a părului are forma unui trident inversat. Faţa are aspect "bătrânicios", cu asimetrie facială şi mandibula constant hipoplazică; se adaugă numeroase anomalii dentare printre care dinţii supranumerari. Există variate malformaţii ale regiunii oculare: ptoză, strabism, paralizii oculare, sclere albastre. Caracterele sexuale secundare sunt deficitare: sânii sunt absenţi (hipoplazie mamară) iar pilozitatea pubiană este deficitară. Cu toate că C.I. verbal este aproape normal, performanţa C.I. este mai joasă, aproximativ 90 după perioada adolescenţei. Prezintă disfuncţii în percepţia formelor spaţiale, în memorie vizuală, sensul direcţiei cât şi probleme legate de scris şi desenat. Psihic sunt imaturi, au o personalitate infantilă pasivă, nu dezvoltă decât excepţional tulburări psihice importante.

Sindromul triplo-X

Fetele cu cariotipul 47, **XXX** manifestă în general un nivel mai scăzut a funcţiilor cognitive faţă de cele cu cariotipul 45X sau cu alte anomalii a cromozomilor de sex, cu toate că sunt cele mai normale din punct de vedere fizic. Sindromul triplo-**X** se caracterizează printr-o gamă largă a deteriorării abilităţii verbale, cum ar fi întârziere în folosirea limbajului, articulaţie defectivă şi dereglări în receptarea limbajului cât şi în exprimarea lui elocventă astfel că, terapia limbajului indispensabilă. Remediul educaţional este necesar în mod frecvent într-o mulţime de subiecte pentru că acest sindrom determină o incapacitate globală de a învăţa. Multe din fetele cu acest sindrom au fost descoperite în şcolile ajutătoare, în institutele speciale pentru handicapaţi mental sau în clinicile de psihiatrie.

S-a raportat o frecvenţă mare a deficitului neuromotor ce include tulburări asociate cu stabilitatea, echilibrul şi integrarea senzorială cât şi rezultate slabe la testele de îndemânare motorii grosiere dar şi la cele fine. S-a mai arătat că la fetiţele 47, **XXX** memoria de scurtă durată este deficitară.

Problemele tind să se multiplice la acest sindrom prin adiţionarea de cromozomi **X**. Dacă în tetrazomia **X**, tulburările clinice sunt în general reduse, în pentazomia **X** (XXXXX), tulburările sunt mai accentuate şi mai specifice. În aceste cazuri, rare de astfel, femeile prezintă o mulţime de anomalii printre care se distinge o înapoiere mentală profundă (C.I. poate ajunge la 25), lipsa sinergismului în mişcarea ochilor, uter şi sâni nedezvoltaţi şi o mulţime de defecte ale scheletului, în special anomalii ale extremităţilor. Incidenţa femeilor triplo-**X** este de circa 1/1000 în populaţia generală.

Sindromul YY ("supermasculi") 44 + XYY

Din 1960 cercetătorii au studiat anomaliile cromozomiale de sex în instituţii mentale şi penale. În acest din urmă caz, francezul Daniel Hugon, în 1968, pretinde în faţa Curţii că el nu poate fi responsabil pentru crima comisă întrucât are doi cromozomi **Y** în loc de unul cum este normal. A fost o apărare neobişnuită în faţa legii, fiind primul caz de acest fel şi s-a bazat pe faptul că indivizii cu cariotipul **XYY** pot fi determinaţi biologic spre a comite crimă neputându-şi controla comportamentul din cauza genelor aberante. Curtea Franceză a găsit o anumită justificare a apărării lui Hugon, acesta primind o sentinţă redusă. Alte Curţi penale au ignorat pledoaria celor cu cariotipul **XYY** pe bună dreptate pentru că cercetările ulterioare nu au putut susţine că indivizii cu complementul **XYY** sunt asociaţi invariabil cu anormalităţi comportamentale extreme. Totuşi studiile longitudinale ale subiecţilor cu anomalii gonosomale au pus în evidenţă deficienţe ale dezvoltării limbajului şi a învăţării cât şi probleme de coportament, care-l diferenţiază de indivizii cu genituri cromozomiale normale. Distribuţia C.I. (coeficientul de inteligenţă) în populaţiile cu anomalii cromozomiale de sex a fost cu 14,2 puncte inferior faţă de grupa de control. Frecvenţa acestei anomalii este de aproximativ 1/1000 fiind de 4-5 ori mai mare la indivizii din închisori.

Creşterea este armonioasă, au o musculatură bine dezvoltată, mulţi aparţin tipului atletic, având o înălţime de peste 1,83 m. S-a remarcat că bărbaţii **YY** pot depăşi cu 10 cm înălţimea medie a taliei.

Prezintă tulburări comportamentale, de la tendinţa de a-şi părăsi casa până la acţiuni agresive, care impun o educaţie supravegheată. Rezultatele lor şcolare sunt mediocre. Uneori sunt delicvenţi, primul delict având loc timpuriu, în jurul vârstei de 13 ani. Deseori ei sunt singurii delicvenţi din familie şi provin nu de puţine ori din familii despărţite. S-a remarcat că infracţiunile pe care le comit au o gravitate redusă. De cele mai multe ori comit furturi, mai rar sunt acuzaţi de tentative de incendiu şi foarte rar de agresiune, violuri, ameninţare cu moartea.

Examinarea indivizilor întemniţaţi sugerează că 5 din 1000 de puşcăriaşi au această constituţie genetică, astfel că "supermasculii" par să fie de 5 ori mai frecvenţi în închisoare decât în libertate. Cercetarea indivizilor încarceraţi pentru criminalitate a arătat că "sindromul supermasculi" este de 19 ori mai frecvent printre indivizii bolnavi mental sau oameni care comit violenţe.

Recent s-a pus în evidenţă faptul că indivizii **XYY** sunt mai puţin inteligenţi decât populaţia normală şi că violenţa asociată cu "supermasculii" este mai mult rezultatul unei inteligenţe scăzute decât o supraabundenţă a presupuselor caracteristici masculine.

Adulţii prezintă tulburări de dezvoltare a personalităţii: dificultăţi în stabilirea contactelor cu alţii, în special cu femeile, perioade de disforie, nelinişte. Deseori au un sentiment de inferioritate şi nesiguranţă care, explică tendinţa la alcoolism şi tentativele de sinucidere. S-a observat insuficienţa capacităţii lor de concentrare. Bărbaţii **XYY** sunt imaturi, impulsivi şi uneori agresivi din cauza lipsei mecanismelor de control. Se pare că toţi subiecţii **YY** examinaţi devin ocazional agresivi, cu acuze de furie şi se comportă impulsiv când sunt frustraţi (grupul de control tinde să arate o mai mare toleranţă în această privinţă).

De curând s-a găsit o mutaţie la mai mulţi bărbaţi violenţi, membrii ai unei familii nefericite din Olanda. Această mutaţie este în mod deosebit interesantă pentru că-i situată pe cromozomul **X**. Întrucât bărbaţii au doar un cromozom **X** în timp ce femeile au doi, o genă mutantă pe cromozomul **X** este mult mai probabil să afecteze bărbaţii decât femeile. Aceasta, pentru că femeile au o alternativă, de regulă nemutantă, copie a genei de pe cel de-al doilea cromozom **X**, în timp ce bărbaţii n-au acest mecanism de siguranţă; dacă o genă este situată pe cromozomul **X**, bărbaţii o vor exprima. În consecinţă, o mutaţie a unei gene de pe cromozomul **X** este sex-linkată, însemnând că bărbaţii exprimă trăsătura, iar femeile sunt purtătoare. Mutaţia **X**-linkată în cauză a fost pentru prima oară identificată într-o familie olandeză numeroasă care avea 14 bărbaţi suferind de retardare mentală sex-linkată; medicii care au studiat acest caz au observat că mai mulţi din aceştia manifestau de asemenea un model neobişnuit de agresivitate, un comportament aberant. Bărbaţii suferinzi aveau un coeficient de inteligenţă în medie de 85, bine sub valoarea normală dar nu erau sever

retardaţi. Comportamentul acestor bărbaţi se manifestă prin excentricitate, crize paroxistice episodice (histerie, apoplexie, paralizie cu pierderea cunoştinţei, mişcări violente) a unui comportament violent, declanşat în mod obişnuit de o mânie, disproporţionat de o mare forţă provocatoare. Comportamentul agresiv este concentrat pe o perioadă de câteva zile, timp în care aceşti subiecţi dorm prost şi au coşmaruri. Mai mulţi dintre ei au atentat impulsiv să omoare o rudă sau o cunoştinţă în timpul unei mânii paroxistice, iar alţii au încercat să incendieze proprietatea. Comportamentul sexual neadecvat a constituit de asemenea o situaţie complicată; un bărbat şi-a violat sora, iar alţii au fost arestaţi pentru voyeurism (curiozitate sexuală morbidă, aberaţie sexuală, voluptatea indecenţei, exhibiţionism sau hărţuire sexuală.

Printr-un studiu aprofundat s-a găsit că aceşti indivizi nu aveau capacitatea de a metaboliza mai multe substanţe chimice care transmit impulsuri nervoase spre creier. Deteriorarea metabolică reprezintă rezultatul direct al mutaţiei sex-linkate, deoarece mutaţia incapacitează o enzimă numită monoaminoxidaza tip A (MAOA). Pentru că MAOA este deficientă în aceşti indivizi, ei sunt incapabili să metabolizeze în mod adecvat trei neurotransmiţători (norepinefrina, serotonina şi dopamina). Drept rezultat, aceşti oameni excretă o cantitate anormal de mare de anumite substanţe chimice în urină, care asigură o cale facilă de a diagnostica tulburarea.

Este fascinantă această posibilitate ca o singură mutaţie să producă efecte comportamentale ce cauzează o incapacitate de stăpânire a impulsului violent. Dacă o genă mutantă pentru MAOA poate induce de fapt violenţă, atunci s-ar putea ca în cele din urmă să devină ameliorarea anumitor violenţe prin terapie medicamentoasă

Sunt multe dovezi care scot în evidenţă faptul că agresivitatea şi violenţa sunt strâns legate de diferenţele individuale de moştenire a acestor trăsături. Deficienţa serotoninei în creier (unul din cei trei neurotransmiţători care-i redus la indivizii cu deficienţă a MAOA) a fost asociat atât cu un comportament impulsiv violent cât şi cu alcoolism.

Enzima MAOB are o variabilitate la fel de mare în populaţie ca şi MAOA. Un nivel scăzut al MAOB poate fi găsit la persoanele alcoolice, la bolnavii maniaco-depresivi şi la cei cu o anumită tulburare de personalitate, precum şi la victimile ce comit suicid. Prozac, un medicament care creşte nivelul serotoninei în creier are un efect de calmare şi reduce comportamentul impulsiv la indivizii înclinaţi spre violenţă. Dovezi convingătoare de laborator au arătat că „şoarecii knock-aut" care-s incapabili să reacţioneze la serotonină, sunt deosebiţi de agresivi. Aceşti şoareci nu manifestă defecte de comportament, cu toate acestea dacă sunt confruntaţi cu un intrus, ei atacă acest intrus mult mai viguros şi mai vicios decât în mod natural. Este adevărat că violenţa umană este asociată cu deficienţa în capacitatea de a secreta sau a răspunde la serotonină, aceasta poate însemna că violenţa este ferm legată de anumiţi oameni.

Rolul fundamental al testosteronului

Acum 40 de ani, teoria călăuzitoare a sexualităţii umane a postulat că oamenii sunt neutrii din punct de vedere sexual la naştere şi că identitatea sexului şi eventual rolul sexual este stabilit prin creştere şi educaţie diferenţiată a băieţilor şi a fetelor. Această idee a căpătat o răspândire în anii '60, pentru că ea sugera că bărbaţii şi femeile erau fundamental la fel şi că diferenţele manifeste dintre cele două sexe sunt doar de natură culturală. Dar acum, teoria neutralităţii sexuale a căzut şi o serie de studii ştiinţifice fascinante asupra sexualităţii umane au demonstrat fără echivoc că identitatea sexuală este în mare măsură o funcţie a influenţei hormonale. Un făt expus hormonului masculin atât de viguros cum este testosteronul, şi în absenţa unor anormalităţii fiziologice, va deveni funcţional băiat.

De fapt, efectul testosteronului este atât de potent încât fără exagerare el poate copleşi mediul în care este expus copilul. O mutaţie genetică neobişnuită, care are o răspândire moderată într-o regiune izolată din Republica Dominicană, a arătat că testosteronul este capabil de a stabili identitatea sexului, în ciuda determinanţilor culturali contrari. Această mutaţie cauzează băieţilor genetici **XY**, o sinteză scăzută de testosteron în viaţa intrauterină,

astfel că organele lor sexuale la naştere sunt femeieşti în aparenţă. Aceşti băieţi au fost identificaţi în mod eronat ca fete şi au fost crescuţi ca fetele într-o societate cu o segregaţie destul de rigidă a celor două sexe în ceea ce priveşte rolul lor. Cu toate acestea, copiii au suferit schimbări la pubertate mai tipice pentru băieţi: vocea a devenit joasă şi profundă, masa musculară s-a dezvoltat cât şi pilozitatea corporală, iar organele lor sexuale au devenit mai tipic masculine în aparenţă. Din cei 18 băieţi care au fost crescuţi ca fete şi care mai târziu au suferit modificări puberale masculine, 17 şi-au modificat identitatea sexuală congruent cu statutul lor hormonal.

Astfel, o majoritate covârşitoare a acestor băieţi crescuţi ca fete au fost capabili să înfrunte mediul lor cu succes, pentru a-şi asorta genul cu genele lor. Fireşte, mai mulţi dintre aceşti pacienţi au avut situaţii dificile psihosexuale după transformarea genului lor, dar 16 din 18 au fost capabili să funcţioneze ca băieţi fără nici o intervenţie medicală. Aceasta ne arată în mod clar că genul individului nu este inflexibil, neschimbător, stabilit de mediu şi că expunerea la testosteron are un efect mult mai mare decât mediul în determinarea la maturitate a funcţiei sexului.

Intersexualitatea

Denumirea de intersexualitate se referă la anomaliile ce apar în organele genitale externe şi/sau interne. În funcţie de natura gonadelor, se deosebesc trei forme:

a. **Hermafroditismul adevărat** – cea mai rară formă de intersexualitate umană, se distinge prin existenţa ambelor tipuri de ţesuturi gonadale, adică individul prezintă atât testicule cât şi ovare. În literatura genetică medicală sunt raportate doar câteva sute de cazuri. Se apreciază însă că circa 2-3 % dintre nou născuţi ar fi hermafrodiţi adevăraţi. O mare parte dintre embrionii hermafrodiţi sunteliminaţi în cursul vieţii intrauterine.

Formulele cariotipice ale hermafrodiţilor adevăraţi sunt: 44+XX (50 %); 44+XY (20 %); 44+X/44+XY (20 %); 44+XX/44+XY; 44+XX/44+XXY; 44+XX/44+XXY/44+XXYYY (10 %).

Cariotipul 44+XX, cel mai frecvent întâlnit, nu poate explica prezenţa testiculelor. De aceea, pentru a explica o asemenea discrepanţă, au fost implicate mozaicurile de tip 44+XX/44+XY. Este implicată, de asemenea, translocaţia cromozomului **Y** sau a segmentului său ce poartă genele masculinizate, pe un autozom. În multe cazuri, a fost detectat acest cromozom Y prin fluorescenţă (el apare intens strălucitor în colorаţia cu quinacrină şi vizualizare în fluorescenţă) ca şi imunologic prin detectarea antigenului de histocompatibilitate **Y** (H-Y). Mozaicul 44+XX/44+XY are ca aplicaţie dubla fertilizare a unui gamet feminin cu doi nuclei de către doi spermatozoizi.

Hermafroditismul adevărat prezintă ambele tipuri de ţesut gonadal, testicular şi ovarian; poate fi un ovar de o parte şi un testicul de cealaltă parte sau într-o altă variantă, o gonadă mixtă (care conţine atât ţesut testicular cât şi ţesut ovarian, adică un ovotestis) şi o gonadă unisexuată de cealaltă parte.

b. **Pseudohermafroditismul masculin** este una din cele mai frecvente tulburări întâlnite în patologia umană. Diferenţierea defectuoasă a gonadelor este deseori consecinţa unei aberaţii cromozomale cum ar fi: 44+X/44+XY; 44+X/44+XX+44XY; 44+X/44+XY/44+XYY; 44+XY/44+XX/44+XXY.

Adesea, pseudohermafroditismul masculin este rezultatul unor anomalii structurale ale cromozomului **Y** cum ar fi deleţii ale braţelor lungi, izocromozom **Y**.

Expresia fenotipică a pseudohermafroditismului masculin este extrem de variată, de la femei, aparent normale, cu organe genitale externe feminine, dar şi cu testicule funcţionale, până la bărbaţi cu organe genitale externe normale, dar cu uter şi trompe, şi evident, cu testicule.

c. **Pseudohermafroditismul feminin** are caracterul normal 44+XX, cele mai multe dintre cazuri sunt consecinţa unei erori în metabolismul hormonilor sexualizaţi ai corticosuprarenalei. În acest caz indivizii prezintă ovare.

d. **Hermafroditismul orhitic** este o formă extremă şi particulară de pseudohermafroditism masculin. Este extremă deoarece contrastul dintre sexul genetic (XY) şi gonadă (testicul) pe de-o parte şi fenotip (femenin) pe de altă parte este izbitor. Este

particulară, deoarece gonada, deşi structurată ca testicul, produce simultan cantităţi normale de testosteron şi de extrogeni. Aceasta este raţiunea pentru care în locul numelui larg folosit de „testicul feminizant” se preferă cel de hermafroditism orhitic.

Hermafroditismul orhitic este o eroare de metabolism, condiţionată de o mutaţie specifică situată pe cromozomul **X**, el este expresia unei insensibilităţi complete la androgeni.

Copiii cu hermafroditism orhitic au fenotip feminin şi organe genitale externe femenine, caractere care se menţin în cursul vieţii. Gonada este, fără excepţie, testiculul localizat în canalul inghinal (cel mai frecvent 50 %), în abdomen (35 %). Psihic şi comportamental, subiecţii sunt fără excepţie femenini.

Transsexualismul

Capacitatea testosteronului în determinarea sexului masculin este demonstrată chiar mai clar în cazul transsexualismului, un fel de experiment bizar în sexualitate. Un transsexual este o persoană care aparent este normală, din punct de vedere anatomic şi genetic, dar care, simte că aparţine în mod real sexului opus. Transsexualii au o idee absolut fixă cum că ei au căzut în „capcana unui corp eronat” şi îşi exprimă un profund sentiment de dezgust pentru propriul lor fizic. Această stare nu trebuie confundată cu homosexualitatea; anumiţi bărbaţi care cred că sunt „femei” sunt totuşi, atraşi de femei, în timp ce anumite femei care-şi schimbă genul sunt, cu toate acestea, atrase de bărbaţi. Transsexualitatea are o frecvenţă de aproximativ 1/20.000 printre bărbaţi şi 1/50.000 la femei. Studii atente a transsexualilor au eşuat să identifice vreun factor care ar explica această condiţie, nu se cunosc anormalităţi ale genelor, organelor genitale sau a nivelului hormonal în plasma sanguină. Mai mulţi experţi medicali cred că transsexualismul este o formăde pseudohermafroditism manifestat mai degrabă mintal decât fizic.

Mulţi transsexuali doresc redistribuirea sexului pe cale chirurgicală prin amputarea organului sexului natural şi reconstrucţia organului sexual corespunzător sexului opus. Se înţelege de la sine că această intervenţie chirurgicală este cum nu se poate mai controversată; anumiţi psihiatri au argumentat că este inacceptabilă mutilarea sexuală a persoanei, nu contează cât de mult doreşte acesta, având în vedere că dorinţa lor provine dintr-o patologie psihiatrică. Transsexualul poate simţi că de pildă „femeia este prinsă în corpul unui bărbat ca într-o capcană” dar această senzaţie este asemănătoare cu o femeie anoretică care crede că-i obeză în ciuda aspectului ei slăbit, atrofiat în mod evident. Nu se practică liposucţiune la cineva care suferă de anorexie nervoasă şi ar putea să fie la fel, cu o bună judecată, să nu se practice reajustarea sexuală pe cale chirurgicală. De fapt, majoritatea psihiatrilor sunt de părăre că transsexualismul este un termen nefericit pentru această tulburare şi preferă denumirea de tulburare de identitate sexuală, şi că în mod clar această stare este de fapt una mentală mai degrabă decât cea fizică.

În fiecare caz, o mulţime de transsexuali aleg chirurgia reajustării sexului. Ca parte a acestui proces, pacienţii sunt trataţi cu doze mari de hormoni ai sexului opus, raţiunea acestui proces constă în faptul că el este reversibil faţă de amputarea chirurgicală şi că s-ar putea să-şi schimbe opţiunea. Deoarece transsexualii sunt aparent sănătoşi, înainte de a fi expuşi tratamentului hormonal, acest procedeu medical furnizează o rară oportunitate de a obţine în mod direct date cu privire la efectele hormonilor asupra comportamentului uman.

Un studiu recent a urmărit 22 de femei pe cale de a încerca de a deveni bărbaţi; acestor femei li s-a dat o baterie extensivă de teste psihologice înaintea tratamentului hormonal, apoi, în continuare, au urmat o terapie cu testosteron timp de trei luni. Tratamentul hormonal al acestor femei a produs modificări fizice în doar câteva săptămâni; surprinzător, schimbările psihologice au mers paralel, adică tot aşa de rapid ca şi cele fizice iar efectul testosteronului asupra funcţiilor mentale a fost deosebit de revelator. Capacitatea acestor femei de a gândi în trei dimensiuni s-a îmbunătăţit în mod izbitor, în timp ce fluenţa verbală a scăzut în mod dramatic, fără modificări măsurabile ale inteligenţei globale. Cu alte cuvinte, testosteronul le-a mărit percepţia spaţială şi le-a diminuat fluenţa verbală, făcând din aceste femei din punct de vedere cognitiv să fie similare bărbaţilor. Aproximativ 77 % a transsexualilor, femei spre bărbaţi, şi-au îmbunătăţit abilitatea spaţială, în timp ce 94 % şi-au

înrăutățit capacitatea verbală. Astfel, administrarea testosteronului la femei a determinat o schimbare a capacităților lor cognitive spre un model tipic masculin.

În mod egal au avut loc schimbări spectaculoase de personalitate a femeilor transsexuale cauzate de administrarea testosteronului: creşterea furiei, iritabilitatea, predispoziție spre violență, interes crescut în preocupări amoroase.

În acelaşi timp un grup de 15 bărbați transsexuali spre femei au fost tratați cu extrogeni şi cu o substanță care blochează efectul testosteronului. La aceşti indivizi s-a constatat o descreştere a mâniei, a agresiunii şi a libidoului. Schimbările în funcțiile mentale au mers mână în mână cu modificările de personalitate: de la femei către bărbați transsexuali, au devenit într-o măsură mai mică verbale şi mai capabile să lucreze cu forme, în timp ce bărbații spre femei transsexuale, au devenit mai verbali şi mai puțin capabili să lucreze cu forme spațiale, în plus, au încetat să mai aibă vreun interes în sex.

SUMAR

Capacitatea cognitivă generală este una dintre cele mai studiate domenii din genetica comportamentului. Aproape toate aceste cercetări genetice sunt bazate pe un model, numit **modelul psihometric**, care consideră aptitudinile cognitive ca fiind organizate în mod ierarhic (Carroll, 1993), de la teste specifice la factori principali şi de aici la capacitatea cognitivă generală, adesea numită **g.** Genetica comportamentului foloseşte mai multe metode de studiu, două fiind cele mai importante: **studiul gemenilor,** care compară gradul de asemănare între gemenii monozigoți, care sunt identici genetic, cu gradul de asemănare dintre perechile de gemeni fraternali (dizigoți) care, ca şi ceilalți frați prezintă 50% similitudine genetică; **studiul adopției**, care separă influențele genetice de cele de mediu.
Mai mult de 100 de tulburări genetice, cele mai multe extrem de rare, includ printre simptomele lor retardarea mentală. Tulburarea clasică este fenilcetonuria (PKU), iar descoperirea cea mai nouă este retardarea mentală Fra-X (sindromul X-fragil). **Fenilcetonuria (PKU)** cea mai bine cunoscută formă de retardare mentală cu transmitere **autozomal recesivă. Sindromul X-fragil** al doilea ca frecvență ce cauzează retardare mentală, după sindromul Down. Multe alte tulburări monogenice, a căror defecte primare influențează alte aspecte decât retardarea mentală determină de asemenea efecte asupra C.I. Trei dintre cele mai frecvente tulburări sunt: Distrofia musculară Duchenne (DMD) tulburare recesivă X-linkată; Sindromul Lesch-Nyhan (hiperuricoza)- tulburare recesivă X-linkată; **Neurofibromatoza tipul 1 (NF1)** una din cele mai frecvente boli autozomal dominante; Scleroza tuberoasă Bouneville – cu autozomal dominantă; Adrenoleucodistrofia (ADL) (Sindromul Lorenzo) - se transmite recesiv, legată de cromozomul X.

Teme de auto-evaluare

1. Ce se urmăreşte prin studiul gemenilor?
2. Faceți o prezentare a relației dintre ereditate şi capacitatea cognitivă generală.
3. Enumerați tipurile principale de tulburări care duc la retardare mentală.

Bibliografie minimală BLIGATORIE pentru parcurgerea acestui modul

Maximilian, C. (1982). Genetica Umană. Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti.

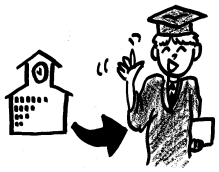
Gavrilă, L., Dăbală, I. (1981). Descifrând Tainele Eredităţii. vol. I şi II. Ed. Dacia, Cluj-Napoca.

Kerry L. Jang (2005). *The behavioral genetics of psychopathology*. Lawrence Erlbaum, New Jersey.

Modulul 4

INFORMAȚIA GENETICĂ ŞI PERSONALITATEA

Scopul modulului: Familiarizarea studentului cu baza genetică a personalității
Obiectivele modulului:
La finalul acestui modul, cursanții trebuie:



- Să poată descrie mecanismele şi limitele contribuției genetice la structura şi dezvoltarea personalității

Structura logică a capitolului
Acest capitol descrie cunoştințele actuale asupra bazei genetice a personalității şi unora dintre disfuncțiile sale.

Termenul de personalitate se referă la calitățile *comportamentale stabile* ale unui individ intr-o mare varietate de circumstanțe, sau elementul stabil al conduitei unei personae ceea ce o caracterizează şi o diferențiază de o altă persoană.

Cu siguranță, *starea emoțională generală* a unei personae este componenta importantă a personalității, dar acest lucru este greu de măsurat în mod obiectiv. *Starea relațiilor* dintre o persoană şi ceilalți din jurul său este de asemenea importantă, şi din nou greu de cuantificat. *Factorii care motivează* un individ sunt centrali personalității lor, dar chiar şi oamenii cu o mare cunoştință de sine pot fi puşi în încurcătură de unele acțiuni proprii. În mod similar *interese* şi *aptitudini* pot definii o persoană, dar atât de mulți oameni împart aceleaşi interese şi au aceleaşi aptitudini că ar fi un mod imprecis de a distinge oamenii între ei. În final, *atitudinea* are un loc central în personalitate, dar atitudinea este endogenă, vine din interior şi este foarte emoțională neavând o bază rațională puternică. De aceea, oamenii au de multe ori probleme reflectând sau discutând despre atitudinea lor.

Fiecare individ are particularitățile sale individuale, afective şi conative (cu referire la voință, la temperament), al căror ansamblu organizat determină personalitatea. Fiecare om este totodată asemănător cu ceilalți membri ai grupului şi diferit de ei prin *amprenta unică a trăirilor sale.* Singularitatea sa, fracțiunea cea mai originală a Eului său, constituie esența personalității sale. Ansamblul structural al dispozițiilor înăscute (ereditate) şi dobândite (mediu, educație şi reacțiile la aceste influențe) este acela care determină adaptarea originală a individului la anturajul său. Această organizare se elaborează şi se transformă continuu sub influența maturizării biologice (vârstă, pubertate) şi a experiențelor personale (condiții socioculturale şi afective).

Este important să spunem că există o diferență fundamentală între testele de personalitate şi cele de inteligență. Personalitatea este măsurată subiectiv, prin raportare asupra sinelui sau evaluare proprie a comportamentului, pe când inteligența este măsurată în mod obiectiv prin rezolvarea unor teste cu probleme dificile. Dacă inteligența ar fi măsurată în acelaşi fel ca personalitatea, fiecare şi-ar evalua vocabularul propriu sau abilitatea matematică, atunci aceste autoevaluări ar fi considerate drept obiective şi corecte. Deşi sună absurd, acest lucru este exact ceea ce cei care dau un test de personalitate sunt puşi să facă.

In general, persoanele descriu variatele tipuri de personalități care reprezintă comportamente extreme cum ar fi: "Raluca este plină de energie, foarte sociabilă şi nu inclină a se îngrijora." "Vasile este conştiincios, liniştit dar iute la mânie (irascibil). Geneticienii s-au concentrat asupra studiului personalității, pentru că în cadrul psihologiei personalitatea a fost din totdeauna domeniul major atât al sferei normale privind diferențele individuale, cât şi a sferei anormale ce ține de domeniul psihopatologiei.

Trăsăturile de personalitate sunt diferențe individuale relative de durată privind comportamentul, care este stabil de-a lungul timpului şi de-a lungul situațiilor. O altă

problemă privind definiţiile interesează temperamentul, trăsătură de personalitate care iese la iveală curând în viaţă şi potrivit unor autori, poate fi mai heritabil decât personalitatea.

Cercetarea genetică asupra personalităţii este extensivă şi este descrisă în numeroase cărţi şi sute de lucrări ştiinţifice. Mesajul lor de bază este întru totul simplu: genele aduc o contribuţie majoră la diferenţele în personalitate, în special când sunt evaluate prin chestionare auto- raportate. Marea majoritate a cercetărilor genetice asupra personalităţii implică chestionare auto-raportate administrate adolescenţilor şi adulţilor. Astfel de chestionare includ de la zeci la sute de item-uri cum ar fi: "în mod obişnuit sunt timid când întâlnesc persoane pe care nu le cunosc prea bine" sau "foarte uşor devin furios". Răspunsurile indivizilor la astfel de întrebări sunt remarcabil de stabile, chiar peste mai multe decade.

Cercetarea genetică asupra personalităţii s-a concentrat asupra studierii celor cinci dimensiuni ale personalităţii, numite *"modelul celor cinci factori*" care cuprind o mulţime de aspecte a personalităţii. Dintre acestea, cel mai bine studiate sunt extraversiunea şi neuroticismul.

Extraversiunea

Persoanele incluse în această categorie prezintă: sociabilitate, impulsivitate, voioşie (insufleţire), activitate susţinută dominantă şi căutare de senzaţii. Extraversiunea produce o heritabilitate de 50 % în urma studiilor efectuate pe gemeni şi pe design-ul adopţiei.

Neuroticismul *(instabilitate emoţională)*, se manifestă prin dispoziţii schimbătoare, îngrijorare şi iritabilitate. Heritabilitatea pentru această trăsătură este de aproximativ 40 %. Celelalte trei dimensiuni sunt :

Conştiinciozitatea, se caracterizează prin conformitate, dornic de a-şi atinge scopul, organizat, practic, responsabil. Prezintă o heritabilitate de aproximativ 38 %.

Agreabilitatea. Indivizii din această categorie sunt prietenoşi, înţelegători, binevoitori, plăcuţi, nu profită de pe seama altora. Heritabilitatea este de aproximativ 35 %.

Sinceritatea. Persoanele care aparţin acestei dimensiuni sunt deschişi noilor experienţe, imaginativi, originali, curioşi, au interese largi. Heritabilitatea este de circa 45 %.

Deoarece heritabilitatea are valori mai mici de 100 % implică faptul că factorii de mediu sunt importanţi, dar această influenţă a mediului este aproape în întregime datorată efectelor de mediu neîmpărtăşit.

Rezultatele genetice pentru trăsăturile de personalitate evaluate prin chestionare auto-raportate sunt remarcabil de asemănăatoare sugerând că între 30 % şi 50 % din variantă se datorează factorilor genetici. Varianta de mediu este de asemenea importantă şi se datorează aproape în întregime influenţelor de mediu neîmpărtăşite. În afară de acestea, sunt şi alte teorii (Cloninger, 1987, Stallings şi colab., 1996) despre felul în care pesonalitatea ar putea fi compartimentată. De exemplu, o teorie recentă orientată din punct de vedere neurobiologic organizează personalitatea în patru domenii diferite **: *căutarea noutăţii (novelty seeking), evitarea de a fi vătămat , dependenţa de recompensă* şi *persistenţa***.

Căutarea noutăţii, care este asociată cu extraversiunea precum şi cu conştiinciozitatea, este în mod special interesantă pentru că este domeniul primei asociaţii raportate, dintre o genă specifică şi personalitatea normală, aşa cum se va descrie mai încolo.

Însăşi ***căutarea noutăţii*** poate fi separată în următoarele componente: d*ezinhibiţia* (căutarea de senzaţii prin activităţi sociale, cum ar fi petrecerile), *căutări de senzaţii tari (*dorinţa de a se angaja în activităţi fizice riscante în care individul trăieşte euforia unei situaţii extreme cum ar fi săritura cu paraşuta, căţăratul pe stânci, bungee jumping, schiul total etc.), *căutări de noi experienţe* prin minte şi simţuri şi *susceptibilitatea la plictiseală* (intoleranţa pentru experienţe de rutină sau repetitive). Fiecare din aceste subdiviziuni manifestă de asemenea o heritabilitate moderată. Analizele genetice multivariate indică faptul că factorii genetici sunt în mare măsură responsabili pentru suprapunerea acestor subscale.

4.1. Identificarea genelor

Cercetarea în domeniul geneticii moleculare asupra personalității tocmai a început şi anumite rezultate interesante au ieşit la iveală (Benjamin et. al. 2000). În anul 1996 două studii au raportat o asociere dintre un marker AND pentru o genă a unui neuroreceptor (DRD4 sau receptorul dopaminei D4) şi o trăsătură de personalitate numită "căutarea noutății". Căutarea noutății este una din cele patru trăsături incluse în teoria dezvoltării temperamentului a lui Cloninger (1993), cu toate că această trăsătură este similară cu "căutarea de senzații impulsive", studiate de catre Zuckerman
(1994). Indivizii cu scoruri ridicate în căutarea noului sunt caracterizați ca impulsivi, exploratori, nestatornici, agitați (nerăbdători), irascibili şi extravaganți. Teoria lui Cloninger afirmă că această trăsătură implică diferențe genetice în transmiterea dopaminei.

Markerul AND constă din 7 alele care prezintă 2, 3, 4, 5, 6, 7 şi 8 repetiții a unui minisatelit cu o secvență de 48 perechi de baze în mijlocul unei gene de pe brațul scurt al cromozomului 11. Această genă codifică receptorul dopaminei D4 şi se exprimă în special în sistemul limbic al creierului. Numărul de repetiții modifică structura receptorului şi îi afectează eficiența. Alelele scurte (2, 3, 4 sau 5) codifică receptorii care sunt mai eficienți în legarea dopaminei decât receptorii codificați de alelele cu 6, 7, sau 8 repetiții. Indivizii care posedă alelele cu 6-8 repetiții sunt deficitari în dopamine şi caută noutăți ca să crească eliberarea dopaminei. Alelele DRD4 sunt grupate în mod obişnuit în "scurte" (aproximativ 85 % dintre alele, cu 2-5 repetiții) sau alele "lungi" (15 % din alele).

Acelaşi marker indică o asociere a alelelor "lungi" cu hiperactivitatea, adică aceşti indivizi au un risc mai mare să dezvolte hiperactivitatea. De asemenea o asociere dintre alelele DRD4 "lungi" şi dependența de heroină a fost evidențiată în trei studii (Ebstein şi Belmaker, 2000; Li şi colab., 1997; Kotler şi colab., 1997), o constatare interesantă întrucât există o literatură vastă în ceea ce priveşte raportul dintre căutarea de senzații şi abuzul de droguri, incluzând abuzul de opiacee (Zuckerman, 1994).

În ceea ce priveşte heritabilitatea dezvoltării personalității, s-a constatât că spre deosebire de capacitatea cognitivă generală, care manifestă creşteri ale heritabilității pe tot parcursul vieții, este mai dificil să se tragă o concluzie generală privind dezvoltarea personalității în parte, pentru că personalitatea prezintă o multitudine de trăsături.

Cercetarea genetică asupra personalității de-a lungul timpului şi a situațiilor, sugerează că ereditatea este în mare măsură responsabilă pentru *continuitate,* iar *modificările* de personalitate se datorează în cea mai mare parte factorilor de mediu. Cu toate că personalitatea este mai puțin studiată decât capacitatea cognitivă, dezvoltarea acestora pare să fie similară.

O altă direcție recentă in cercetarea genetică cu privire la personalitate implică rolul personalității în explicarea unei descoperiri fascinante: evaluarea mediului, pe larg folosită în cercetarea psihologică indică influențe genetice. Rezultatele cercetării genetice arată în mod consistent că mediul familial, grupul social proxim, suportul social (sprijinul, protecția societății) şi evenimente ale vieții, adesea demonstrează tot atât de multă influență genetică ca şi în cazul evaluarii personalității. Această constatare nu este atât de neobişnuită cum ar părea la prima vedere. Aprecierea mediului psihologic evaluează în parte influențe genetice caracteristice individului. Personalitatea este un bun candidat de a explica această influență genetică, pentru că personalitatea
poate influența felul în care indivizii selectează, modifică, creează sau îşi percep mediul lor.

S-a presupus că heritabilitatea trăsăturilor de personalitate ar descreşte o dată cu vârsta. Acest fapt este conşistent cu interpretarea că noi putem într-adevăr învăța şi progresa o dată ce înaintăm în vârstă şi că unele din aceste cunoştințe dobândite pot modifica trăsăturile de personalitate. Această concluzie nu concordă în totalitate cu dovezile ce sugerează că ereditatea IQ creşte cu vârsta. Chiar dacă IQ şi personalitatea sunt două lucruri diferite, inteligența şi personalitatea sunt asociate; nu pare plauzibil că ereditatea IQ să crească cu vârsta în timp ce ereditatea personalității să scadă. Inteligența scăzută este de obicei asociată cu probleme de comportament şi trăsături de personalitate neadaptive care sugerează din nou rolul învățării în trăsăturile de personalitate.

În orice caz genele nu hotărăsc în mod absolut personalitatea: educaţia, experienţa, cultura pot cauza transformări convulsive (spectaculoase în prezent) ale personalităţii.

4.2. Personalitatea şi psihologia socială

Psihologia socială se concentrează asupra comportamentului de grup, în timp ce diferenţele individuale fac obiectul de studiu al cercetării personalităţii. Din acest motiv informaţiile oferite de cercetarea genetică sunt mult mai relevante pentru studiul personalităţii decât al psihologiei sociale. Totuşi, unele domenii ale psihologiei sociale sunt tangenţiale problemelor de personalitate şi tocmai în direcţia acelor puncte commune se orientează în prezent cercetarea.

Cercetarea genetică a fost direcţionată asupra:

a. ***Rlaţiilor dintre părinţi şi copii***. Acestea diferă în mare măsură în ceea ce priveşte efuziunea (căldura) părintească (cum ar fi afecţiunea şi sprijinul) şi controlul parental (monitorizarea şi organizarea). S-au găsit influenţe genetice în percepţia gemenilor a căldurii parentale. În contrast, percepţia adolescenţilor a controlului parental nu a indicat vreo influenţă genetică.

b. ***Relaţiilor sentimentale***. Ca şi în cazul relaţiilor părinţi-copii şi acestea diferă foarte mult sub diferite aspecte cum ar fi apropierea sau pasiunea. Primul studiu genetic asupra stilurilor de dragoste romantică este interesant prin faptul că nu indică nici o influenţă genetică. Corelaţiile medii pentru gemeni pe 6 niveluri de apreciere (cum ar fi parteneriat şi pasiune) au fost de 26 % pentru gemenii identici şi 25 % pentru gemenii fraternali, rezultatele indicând o anumită influenţă a mediului împărtăşit, dar nu şi o influenţă genetică. Cu alte cuvinte, genetica nu joacă nici un rol în genul de relaţie romantic pe care o alegem. Probabil că dragostea este "oarbă", cel puţin din punct de vedere al AND-ului.

c. ***Orientarea sexuală.*** Un prim studiu al homosexualităţii masculine a indicat o concordanţă remarcabilă de 100 % pentru gemenii identici şi de 15 % pentru gemenii fraternali. Totuşi, un studiu recent a indicat concordanţe mai scăzute, de 52 %, respectiv 22 %, iar pentru fraţii adoptaţi, neînrudiţi genetic, o concordanţă de 22 %. Un studiu redus saupra gemenelor lesbiene a indicat de asemenea influenţe genetice moderate. Acest domeniu de cercetare a beneficiat recent de o atenţie considerabilă, datorită linkaj-ului descoperit între homosexualitate şi o regiune de pe extremitatea lungă a cromozomului **X**. Cromozomul **X** este cercetat pentru că studiile au arătat o probabilitate mai mare de transmitere a homosexualităţii pe catena maternal. S-a emis ipoteza că efectul genetic asupra homosexualităţii s-ar putea manifesta indirect prin intermediul personalităţii.

d. ***Respectul de sine*** *(simţul propriei demnităţi, a valorilor personale).* O soluţie pentru diversificarea adaptării indivizilor, este respectul de sine care se referăa de asemenea la simţul propriei valori. Cercetări asupra etiologiei diferenţelor individuale în respectul de sine s-a concentrat pe mediul familial. Este surprinzător faptul că de posibilitatea influenţei genetice nu s-a ţinut seama mai devreme, întrucât pare probabil că influenţa genetică asupra personalităţii şi a psihopatologiei (în special depresia pentru care respectul de sine scăzut reprezintă un element central) poate de asemenea afecta respectul de sine. Studii asupra gemenilor şi a adopţiilor privind stima de sine au fost evaluate la adolescenţi de vârstă mijlocie (15-16 ani) de către părinţi şi profesori, dar şi autoaprecierea adolescenţilor. Acest studiu indică o influenţă a mediului familial împărtăşit.

e. ***Atitudini şi interese.*** Psihologii sociali au fost multă vreme interesaţi de impactul proceselor de grup asupra schimbării şi a continuităţii atitudinilor şi a credinţelor. Deşi este recunoscut că factorii sociali nu sunt în totalitate responsabili pentru atitudini, a fost surprinzătoare descoperirea contribuţiei majore pe care o aduce genetica la diferenţele individuale în atitudini.

O dimensiune centrală a atitudinilor este *tradiţionalismul,* care presupune vederi conservatoare versus liberale într-o sferă largă de probleme. Cuantificarea acestei dimensiuni în studii asupra gemenilor incluzând gemenii crescuţi în familii separate, au relevant corelaţii

de circa 65 % pentru gemenii identici şi aproximativ 50 % pentru gemenii fraternali, adică o heritabilitate de circa 30 % şi o influenţă a mediului împărtăşit de circa 35 %.

Cu toate acestea, în cazul căsătoriilor asortate corelaţia este mai mare decât pentru oricare altă trăsătură psihologică, corelaţia fiind de aproximativ 50 %, iar influenţa mediului împărtăşit de aproximativ 15 %, spre deosebire de personalitate care indică o corelaţie scăzută în jur de 10 %.

Un studiu recent pentru gemeni a confirmat o heritabilitate de aproximativ 50 % pentru tradiţionalism şi o heritabilitate ridicată pentru atitudini sexuale şi religioase, dar o heritabilitate scăzută pentru atitudini despre taxe militare şi politică (aproximativ 15 %)(Eaves şi colab., 1999).

Formarea atitudinilor sociale poate fi comparată cu un model de autoservire. Individul nu moşteneşte ideea despre republică, bancă, judecători sau căsătorie de exemplu; el le va însuşi prin cultura sa. Dar genele lui pot influenţa pe care dintre ele să le prefere. Diferitele instituţii culturale – familia, şcoala, cărţile, TV, ca diferite "autoserviri oferă într-o oarecare măsură "meniuri" diferite, iar alegerea pe care o face o persoană va oglindi gama culturală oferită precum şi predicţiile lui care sunt de natură genetică (Loehlin, 1997). Aceasta demonstrează că ereditatea acţionează prin mediu.

O influenţă genetică moderată a fost indicată de un studiu al adopţiei asupra *intereselor vocaţionale,* care implică aspecte similare personalităţii cum ar fi cel realist, intelectual, social, întreprinzător, convenţional sau artistic. Dovezi ale influenţei genetice au fost găsite de asemenea în studii realizate pe gemeni privind *valoarea muncii* şi a *satisfacţiei oferite de muncă.*

f. ***Bunăstarea*** este un atribut al personalităţii şi care este evaluat pe o scală a cărei scoruri rezultă dintr-un chestionar de autoevaluare: chestionarul de personalitate multidimensional. Principala constatare este că "bunăstarea" este asemănătoare la perechile de gemeni identici, fie că au fost crescuţi împreună fie separat, dar nu şi în cazul gemenilor fraternali sau a fraţilor obişnuiţi. Lyken şi Tellegen (1996) au găsit că între 44 % şi 52 % din varianta în "bunăstare" este asociată cu diferenţe genetice dintre indivizi, în timp ce în statutul socio-economic, realizările educaţionale, venitul familial, statutul marital sau convingerea religioasă nu explică mai mult de 3 % din varianta genetică a "bunăstarii". Lyken şi colab. (1992) aduc dovezi rezultate din compararea perechilor de gemeni identici şi fraternali că genele joacă un rol major în sentimentul de "bunăstare". Acest sentiment este influenţat de interacţiunile complexe a unui mare număr de gene şi de alelele acestora, combinaţii care sunt în mod sigur regăsite la gemenii identici (explicând în parte remarcabila lor asemănare în ceea ce priveşte "bunăstarea"). În schimb, este foarte improbabil pentu o pereche de gemeni fraternali să moştenească aceeaşi combinaţie de gene şi alele, ceea ce explică faptul ca "bunăstarea" gemenilor fraternali sau a fraţilor obişsnuiţi nu este mai asemănatoare de aceea a doua personae neînrudite.

4.3. Tulburări de personalitate

Tulburările de personalitate se definesc printr-o personalitate inflexibilă, maladaptativă, care determină o afectare funcţională sau simtome subiective.

Etiologia tulburărilor de personalitate este multifactorială; ele exprimă efectul interacţiunii complexe între factori temperamentali (genetici şi biologici) şi psihologici (de dezvoltare şi mediu ambiant). Factorii biologici de ereditate şi de anomalii neurobiologice, cum sunt alterări ale structurii cerebrale, creşterea funcţiei dopaminergice, anomalii ale sistemului serotonergic, modificări ale valorii monoaminoxidazelor, etc. Studii pe gemeni confirmă componenta genetică a bolii prin evidenţierea unei concordanţe crescute la gemenii identici faţă de cei fraternali, iar studiile de adopţie vin în sprijinul acestei constatări.

Factorii psihosociali par să joace un rol important în determinismul tulburărilor de personalitate, fiind reprezentaţi de familie şi societate. Familia are o mare importanţă în atmosfera, climatul, relaţiile intrafamiliale care pot fi serios alterate. Tipul de educaţie oferită

copilului pare să aibă serioase repercursiuni mai ales dacă aceasta este superprotectoare sau excesiv de permisivă, dacă este competitivă între cei doi părinți sau rapsodică.

În cazul familiilor dezorganizate prin divorţ, abandon, deces sau al familiilor în care unul dintre părinți este prezent doar formal, educația poate fi rareori una ideală, iar în perioada adolescenței se face cel mai mult simțită lipsa unuia dintre părinți. Educația primită în familie este completată în şcoală, al cărui rol formator este, din nefericire, tot mai modest sau chiar negativ şi continuă în mediul profesional, unde anumite influențe pot imprima unele comportamente de tip dizarmonic.

DSM IV (Manual de diagnostic şi statistic al tulburărilor mentale) recunoaşte zece tulburări de personalitate, dar numai trei au fost sistematic investigate din punct de vedere genetic: schizotipala, obsesiv-compulsiva şi tulburări de personalitate antisocială.

Tulburări de personalitate schizotipală

Aceste tulburări indică simptome mai puțin intense decât cele din schizofrenie şi la fel ca şi schizofrenia sunt ereditare fiind înrudite. Caracteristica acestui tip de tulburare este comportamentul straniu fiind afectată gândirea şi comunicarea. Subiecții prezintă o anxietate nejustificată în fața situațiilor sociale, gândirea lor este dominată de imaginar, magic, credințe stranii, superstiții, clarviziune, telepatie şi o prezicere a viitorului. Relațiile interpersonale sunt inadecvate, frecvent ei se izolează, caracteristică este lipsa prietenilor apropiați, iar amprenta pe care o au este de personae excentrice, stranii. Rezultatele unui studiu redus, pe gemeni, indică o influență genetică cu o concordanță de 33 % pentru gemenii identici şi de 4 % pentru gemenii fraternali.

Cercetarea genetică asupra personalității schizotipale se concentrează asupra relației acestei tulburări cu schizofrenia şi s-a gasit un exces de indivizi cu personalitate schizotipală a descendenților de gradul I al probanzilor schizofrenici. Riscul de a moşteni tulburarea schizotipală a descendenților de gradul I a probanzilor schizofrenici este de 11 %. Studii asupra adopției au jucat un rol important în a demonstra că tulburările de personalitate schizotipală fac parte din spectrul genetic al schizofreniei.

Tulburări de personalitate obsesiv-compulsivă

Aceste tulburări par a fi o forăa mai blânăa de anxietate obsesiv-compulsivă. Persoanele care pot fi incluse în această categorie au câteva trăsături caracteristice reprezentate de un simț exagerat al ordinii, hiperconştiinciozitate, punctualitate exagerată. Cu toate că volumul de muncă este impresionant, aceasta se face pe seama timpului liber şi neglijării relațiilor sociale.

Diferențierea de tulburare obsesiv-compulsivă constă în prezența obsesiilor şi a ritualurilor, care sunt simptome şi nu trăsături de personalitate. Menționăm totuşi, că cele două boli pot fi asociate. Spre deosebire de cele mai multe tulburări de personalitate, acest tip recunoaşte că are o problemă, acceptă şi chiar solicită tratament.

Tulburări de personalitate antisocială

Cele mai multe cercetări genetice s-au îndreptat către acest tip de tulburare pentru că este în relație cu comportamentul criminal care este permanent şi prin care sunt violate drepturile celorlalți. A minți, a fura, a înşela sunt exemple de comportament antisocial. La extremitatea opusă acestui comportament, cu o indiferență cronică față de violarea drepturilor altora, este tulburarea de personalitate antisocială (ASP), o tulburare cum nu se poate mai heterogenă. *Acum un secol, când se aprecia că acest comportament provine de la o boală mentală, asemenea indivizi au fost numiți* ***psihopați****. Mai târziu au fost numiți* ***sociopați,*** *odată cu afirmarea* ***sociologiei*** *ca ştiință şi cu prezumția că acest comportament este cauzat de condiții sociale.* Aceasta reprezintă o mulțime de trăsături marcate de un comportament iresponsabil şi nedemn de încredere, egocentrism, impulsivitate, agresivitate, incapacitate de a forma relații durabile. Comportamentul impulsiv, cuplat cu absența sentimentului de vinovăție sau a remuşcării, este asociat cu acte delincvente mărunte, cu minciuni şi

vandalisme, vagabondaj; comportamentul este accentuat sub influenţa alcoolului sau a drogurilor.

Cu toate că personalitatea antisocială se manifestă la vârste fragede, la majoritatea delincvenţilor juvenili şi a copiilor cu dereglări comportamentale nu se dezvoltă tulburări de persomalitate antisocială (ASP). Din acest motiv este necesar să se facă distincţia dintre ***tulburările de comportament*** *sau* ***de conduită*** (delicte mărunte) care se limitează doar la perioada adolescenţei şi ***comportamentul antisocial*** care persistă toată viaţa. Absenţa sentimentului de vinovăţie, iubire, ruşine, empatie este adesea un izbitor contrast cu un farmec personal care le permit legături superficiale şi pasagere. Căsătoria este de cele mai multe ori marcată de lipsa de preocupare pentru partener şi uneori de violenţa fizică. Diagnosticat după criteriul DSM-IV, ASP afectează în jur de 1% dintre femei şi 4 % dintre bărbaţi, cu vârste cuprinse între 13 şi 30 de ani (Kessler şi colab., 1994).

Studiile familiale arată că ASP se transmite în familie iar un studiu de adopţie a demonstrat că transmiterea ASP este determinată de factori genetici mai degrabă decât de factorii de mediu. Metaanaliza a 46 de gemeni şi studii de adopţie privind comportamentul antisocial a găsit dovezi evidente a influenţei de mediu împărtăşit (24 %) precum şi efecte genetice semnificative (40 %).

Un interes deosebit prezintă relaţia dintre ASP şi comportamentul criminal. De exemplu: în două studii de adopţie, copiii unor părinţi biologici cu antecedente penale, adoptaţi în familii diferite au dezvoltat o rată crescută de ASP, sugerând contribuţia genetică la interacţiunea dintre comportamentul criminal şi ASP. Cea mai mare parte a cercetării genetice în acest domeniu s-a concentrat asupra comportamentului criminal mai degrabă decât asupra ASP, pentru că crima poate fi evaluată în mod obiectiv folosind crimele înregistrate. Comportamentul criminal este doar moderat asociat cu ASP. Aproximativ 40 % dintre bărbaţii criminali şi 8 % femei cu comportament criminal sunt calificaţi cu diagnosticul de ASP. Este general acceptat faptul că de la adolescenţă la maturitate, în cazul ASP, influenţa factorilor genetici creşte în timp ce factorii de mediu împărtaşiţi scad (fig. 4.1.).

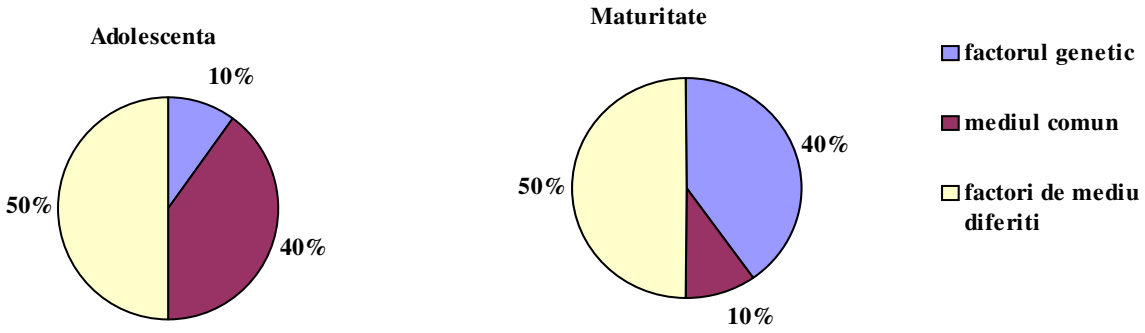


Fig. 4.1. Simptomele antisociale se modifică de la adolescenţă la maturitate, influenţa genetică fiind mai importantă iar mediul împărtăşit devenind mai puţin important.

O dată descoperit că personalitatea are o componentă genetică puternică, aceasta poate fi utilizată chiar în anumite terapii nongenetice. De exemplu ***timiditatea.*** Cunoscând că această trăsătură este determinată genetic, adică este înăscută, pare să-i ajute pe timizi să-şi amelioreze situaţia. Adică spunându-le că sunt timizi în mod natural, îi ajută să-şi învingă timiditatea. Consilierii mariajelor, de asemenea, au raportat rezultate bune prin încurajarea clienţilor să accepte faptul că nu pot schimba *iritabilitatea partenerilor* lor pentru că acest comportament este înnăscut, dar că ei trebuie să găsească o modalitate de a trăi cu ei.

Părinţii copiilor *homosexuali,* în general, acceptă mai uşor atunci când ei se conving că homosexualitatea este o tară înnăscută mai degrabă decât anumite aspecte ale parentalităţii lor.

Departe de a fi o sentință, înțelegerea personalității înnăscute este adesea o uşurare. Nimeni, n-ar găsi surprinzător că **timiditatea** să aibă o componentă înnăscută, în afară probabil de cel mai refractar determinist social. A ieşit la iveală că aceeaşi trăsătură de personalitate se corelează cu anumite trăsături neaşteptate. Adolescenții timizi au mult mai probabil ochi albaştri (toți subiecții sunt de origine europeană), susceptibili la alergii, înalți şi subțiri, fața îngustă, au o activitate care generează mai multă căldură şi un ritm mai rapid al contracțiilor cordului față de indivizii mai puțin timizi. Toate aceste trăsături sunt sub controlul amigdalei şi folosesc acelaşi neurotransmițător numit norepinefrina, o substanță asemănătoare dopaminei. Toate aceste trăsături sunt cartacteristice tipurilor nord Europene. Kagan (2000) argumentează că perioada glacială a selectat pe aceia care au rezistat mai bine la frig în această parte, adică persoanele cu o rată ridicată a metabolismului. Dar o rată metabolică ridicată este produsă de către un sistem activ al norepinefrinei din amigdală, care aduce cu sine o personalitate flegmatică şi timidă şi un aspect pal al fizionomiei.

Dopamina şi norepinefrina sunt monoamine. Ruda lor apropiaăa, o altă monoamină care se află în creier este ***serotonina***, care, de asemenea determină o manifestare chimică a personalității. Persoanele cu un nivel crescut de serotonină în creierul lor vor fi probabil compulsive, acordând toată activitatea ordinii şi prevenției până la punctul de a fi neurotic. Indivizii cu starea patologică cunoscută ca tulburare compulsiv-obsesivă pot să-şi diminueze simptomele prin scăderea nivelului sangvin al serotoninei.

La celălalt capăt al spectrului, persoanele cu un nivel neobişnuit de scăzut al serotoninei au tendința să fie impulsive. Acei care comit crime violente compulsive sau suicid, sunt adesea acei cu serotonina mai puțină. Nivelul scăzut de serotonină este un anticipator determinant al crimelor impulsive, suicid, bătăi sau incendieri.

Nivelul sanguin al serotoninei nu este înnăscut şi inflexibil, ci reprezintă produsul statutului social al indivizilor. Cu cât este mai ridicată stima de sine şi rangul social față de cei din proximitate, cu atât nivelul serotoninei creşte. Experimente pe maimuțe relevă faptul că, comportamentul social apare primul. Serotonina este abundentă în maimuțele dominante şi mult mai redusă în creierul maimuțelor subordonate. Cauză sau efect ? Aproape toată lumea a presupus că substanțele chimice au fost cel puțin în parte cauza. Chiar persistă raționamentul că comportamentul dominant rezultă din acțiunea substanțelor chimice şi nu vice vrsa. S-a dovedit că este chiar contrariul: nivelul serotoninei reacționează la percepția maimuței cu privire la poziția sa în ierarhie şi nu vice versa.

Sunt puține îndoieli că dispoziția maimuței este modelată de către nivelul ridicat al srrotoninei. Dacă în mod artificial se inversează "ordinea ciocului"(pecking order) astfel că maimuța dominantă devine subordonată, nu doar nivelul serotoninei scade, dar şi comportamentul ei se schimbă de asemenea. Mai mult decât atât, cam la fel pare să se întâmple şi la ființele umane. În fraternitătile universitare liderii sunt înzestrați cu concentrații abundente de serotonină care scade dacă sunt detronați.

Întregul sistem al serotoninei este aproximativ un determinism biologic. Şansa unui individ de a deveni criminal este afectată de către chimismul creierului său. Dar aceasta nu înseamnă, aşa cum se presupune, că comportamentul este din punct de vedere social imuabil. Din contră, chimismul creierului este determinat de către semnalale sociale, la care este supus individul. Dispoziția, mintea, personalitatea sunt într-adevăr determinate social, aceasta nu însemnă că aceste trăsături nu sunt determinate şi biologic. Influențele sociale asupra comportamentului acționează prin declanşarea sau inactivarea activității genelor. Aceasta este relitatea despre gene şi mediu: un labirint de interacțiuni complicate între ele şi nu un determinism unilateral (adică nu ori ereditate ori mediu). Comportamentul este o parte tainică a structurii noastre iar genele sunt programate nu numai să producă comportament social dar de asemenea să şi răspundă la semnalele sociale.

SUMAR

Termenul de personalitate se referă la calitățile **comportamentale stabile** ale unui individ într-o mare varietate de circumstanțe. O mare parte a ceea ce este familiar, numit ca personalitate, este rezultatul fie al intelingenței, fie al particularităților/idiosincrasiilor mentale care, în forma lor extremă, devin boli mentale. Tulburările de personalitate reprezintă tulburări de caracter care cauzează stres sau supărare. Acestea pot fi tulburări de personalitate schizotipale, obsesiv-compulsive sau personalitatea de tip borderline. Toate acestea par a fi parțial ereditare. Cele mai studiate tulburări în cercetările genetice privitoare la personalitate sunt tulburările de personalitate antisocială şi comportament criminal.

Teme de auto-evaluare

Ce tulburări de personalitate par a fi parțial ereditare?

Bibliografie minimală BLIGATORIE pentru parcurgerea acestui modul

Maximilian, C. (1982). Genetica Umană. Editura Ştiințifică şi Enciclopedică, Bucureşti.

Gavrilă, L., Dăbală, I. (1981). Descifrând Tainele Eredității. vol. I şi II. Ed. Dacia, Cluj-Napoca.

Kerry L. Jang (2005). *The behavioral genetics of psychopathology*. Lawrence Erlbaum, New Jersey.

ANEXA A1

Bibliografia completă a cursului

Anderson, L.T., Ernst, M. (1994). Self-injury in Lesch-Nyhan disease. *J.Autism Develop.Disord.*,**24**,67-81

Barondes, S. (1992). Molecular and Mental Illness. Sci.Am.Librarz. New-York.

Benga, G. (1985). Biologie Celulară şi Moleculară. Ed. Dacia, Cluj-Napoca.

Bouchard, T.J. (1996). Genetics and Evolution: Implications for Personality Theories. in: Measurea of the Five Factor Model and Psychological Type. (Newman, J. ed.). Geinesville, Florida.

Bouchard, T.J. (1998). Genetic and environmental influences on inteligence and special mental abilities. *Hum.Biol.,***70**,257-279.

Brooks, A., Fulker, D.W., Defries, J.C. (1990). Reading performance and general cognitive ability. *Pers.Indiv.Differ.,***11**,141-146.

Buss, A.H., In, R. (1984). Temperament: Early Developing Personality Traits. Hilsdale, N-J. Erbaum. New-York.

Cardon, L.R., Fulker, D.W. (1993). Genetics of Specific Cognitive Abilities. in: Nature, Nurture and Psychology (Plomin, R.. McClearn, G.E., eds.). Washington, D.C. American Psychological Association. New-York.

Cardon, L.R., Smith, S.D., Fulker, D.W., Kimberling, W.J., Pennington, B.F., DeFries, J.C. (1994). Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6. *Science*,**266**,276-279.

Coprean, D. (1998). Genetică Medicală. Ed. Risoprint, Cluj-Napoca.

Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Shmechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W., Roses, A.D., Haines, J.L., Pericak-Vance, M.A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*,**261**,921-923.

Covic, M. (1981). Biologie şi Genetică Medicală. Ed.Didactică şi Pedagogică, Bucureşti.

Davies, K.E., Read, A.P. (1990). Molecular Basis of Inherited Disease. IRL Press, Oxford.

Dawkins, R. (1995). Un râu pornit din Eden. Codul genetic, computerul şi evoluţia speciilor. Ed. Humanitas, Bucureşti.

Dăbală, I. (1997). Concepte fundamentale în genetica comportamentală. *Anal. Univ. "D.Cantemir" (Târgu-Mureş), Secţ.Psihol.,***1**,46-52.

Dăbală, I. (1998). Influenţa genetică asupra comportamentului în cazul anomaliilor cromozomilor de sex. *Anal.Univ. "D.Cantemir" (Târgu-Mureş).*

Dăbală, I. (2007). Psihogenetică. Genetica comportamentului uman. Universitatea „Babeş-Bolyai" Cluj-Napoca. Facultatea de Psihologie (Învăţământ la distanţă).

Emery, A.E.H., Mueller, R.F. (1992). Elements of Medical Genetics. Second edit. Churchill Livingstone, Edinburg.

Feskens, E.J.M., Havekes, L.M., Kalmijn, S., de Knijff, P., Launer, L.J., Kromhout, D. (1994). Apolipoprotein e^4 allele and cognitive decline in elderly men. *Brit.Med.J.*,**309**,1202-1206.

Gavrilă, L., Dăbală, I. (1975). Genetica Diviziunii Celulare. Ed. Dacia, Cluj-Napoca.

Gavrilă, L., Dăbală, I. (1981). Descifrând Tainele Eredităţii. vol. I şi II. Ed. Dacia, Cluj-Napoca.

Gavrilă, L. (1986). Genetica: Principii de Ereditate. vol. I şi II.Univ. Bucureşti.

Kerry L. Jang (2005). *The behavioral genetics of psychopathology*. Lawrence Erlbaum, New Jersey.

Larmat, J. (1977). Genetica Inteligenţei. Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti.

Maximilian, C. (1982). Genetica Umană. Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti.

Maximilian, C., Droghia, R., Belengeanu, V. (1994). Diagnosticul Prenatal. Probleme Actuale în Pediatrie. Ed. Inedit, Tulcea.
McKusick, V.A. (1994). Mendelian Inheritence in Man. 11-th Edition. John Hopkins Univ. Press, Baltimore.
Negreț, I. (1980). Psihologie Genetică şi Educație. Ed. Ştiințifică şi Enciclopedică, Bucureşti.
Passarge, E. (1995). Color Atlas of Genetics. Thieme Medical Publishers Inc., New-York.
Plomin, R., Spinath, F.M. (2004). Inteligence: Genetics, Genes and Genomics. *J.Person. Soc.Psychol.,* **86**, 1, 112-129.
Plomin, R. (1995). Genetics and children's experiences in the family.*J.Child Psychol.Psychiatry.*,**36**,33-68.
Plomin, R., McClearn, G.E. (1993). Nature, Nurture and Psychology. American Psychological Association, Washington, D.C.,
Plomin, R. (1993). Nature and nurture: Perspective and prospective. in: Nature, nurture and psychology (Plomin, R., McClearn, G.E., eds.). Washington, D.C.:American Psychological Association. Pp.459-485.
Plomin, R., DeFries, J.C., McClearn, G.E. (1980). Behavioral Genetics. A primer. W.H. Freeman Comp., New-York.
Rowe, D.C. (1994). The limits of family influence: Genes, experience and behavior. New-York, Guilford.
Rutter, M. (1996). Autism research: Prospects and priorities. *J. Autism Develop.Disord.*,**26**,257-275.
Rutter, M., Giller, H. (1983). Juvenile delinquency: Trends and perspectives. Harmondsworth, U.K.: Penguin.
Strickberger, M.W. (1976). Genetics. Second edit. MacMillan Publishing Co., Inc., New-York.
Suzuki, D.T., Griffiths, A.F. (1976). An Introduction to Genetic Analysis. W.H. Freeman Comp., San Francisco.
Tsuang, M.T., Lyons, M.J., Eisen, S.A., True, W.T., Goldberg, J., Henderson, W. (1992).A twin study of drog exposure and initiation of use. *Behav.Genet.,***22**,756.
Vandenberg, S.G. (1972). Assortative mating or who marries whom? *Behav.Genet.,***2**,127-157.
Vernon, P.A. (1993).Biological approaches to the study of human inteligence. Norwood, N.J.: Ablex.
Wilson, E.O. (1975). Sociobiology: The new synthesis. Cambridge, MA: Belknap Press.

ANEXA A2

GLOSAR

Alele – forme alternative a unei gene într-un locus pe cromozomii omologi ce controlează realizarea aceluiaşi caracter fenotipic (A_1 şi A_2). O alelă a unei gene este o variantă a secvenței ADN a acestei gene.

Alele multiple – existența a mai mult de două alele pentru acelaşi locus într-o populație.

Amniocenteză – metodă prin care în săptămânile 16-17 ale dezvoltării embrionare se recoltează lichid amniotic necesar efectuării analizelor citogenetice şi biochimice pentru efectuarea diagnosticului prenatal.

Amprentă genomică – manifestare prin care o alelă de la un locus dat este exprimată diferit în funcție de sexul părintelui care o transmite.

Aneuploidie – genotip anormal în care numărul cromozomilor nu este egal cu cel din setul diploid, putând fi: 2n-1, 2n+1, 2n+2, 2n+3, etc.

Anomalie congenitală – caracter anormal, patologic, prezent la naştere şi care poate avea etiologie genetică, mezologică (teratogenă) sau combinată.

Anomalii cromozomiale – modificări numerice şi structurale ale cromozomilor.

Autozomi – orice cromozom în afara cromozomilor de sex. Omul are 22 perechi de autozomi.

Baze azotate – componente ale acizilor nucleici: A = adenina, T = timina, U = uracil, G = guanina, C = citozina.

Biblioteca genomică – colecția de clone moleculare ale ADN_c corespunzător fiecărei secvențe de ADN genomic.

Căsătorii asortate – căsătorie între cei ce se aseamănă şi nu-i făcută "la întâmplare". Pot fi negative (contrastele se atrag) dar în mod obişnuit sunt pozitive.

Căsătorie consangvină – căsătoria a două persoane care au unul sau mai mulți descendenți comuni.

Centimorgan (cM) – unitate de măsură a distanței dintre gene pe un cromozom. Doi loci sunt separați de 1 cM dacă există o şansă de 1% recombinare datorată crossing over-ului. La oameni, 1 cM corespunde aproximativ la 1 milion perechi de baze azotate.

Clonă – grup de celule care rezultă prin diviziunea unei singure celule şi au aceeaşi constituție genetică.

Codon – o secvență de trei nucleotide (triplet) din ADN sau ARN ce poziționează un aminoacid în lanțul polipeptidic.

Codominanță – exprimarea fenotipică a ambelor alele în stare heterozigotă.

Concordanță – exprimarea unei trăsături la gemenii identici sau fraternali. Dacă numai unul dintre gemeni are trăsătura, se spune că ei sunt discordanți.

Corelație – un index al cuantificării gradului de asemănare, care se situează între valorile 0.0 care indică lipsa similitudinii la 1.0 ce indică o asemănare perfectă.

Corpuscul Barr (cromatină sexuală X) – condensarea şi inactivarea genetică, în interfază, a unuia din cei doi cromozomi X ai femeii.

Cromatidă – în timpul diviziunii celulare fiecare cromozom se divide longitudinal în două catene, sau cromatide, fiecare fiind formată dintr-un singur helix ADN unite prin centromer.

Cromozomi – structură filiformă din nucleu compusă din ADN şi proteine şi poartă informația genetică.

Crossing over (recombinare genetică) – schimb de material genetic între cromozomii omologi în timpul meiozei.

Cutia TATA (cutia Hogness) – secvență de 7 nucleotide din structura promotorului, aflată lao distanță de 30 pb în amonte de codonul AUG. Are rol în fixarea ADN-polimerazei II.

Deleție – mutație cromozomială structurală prin care se pierde un fragment cromozomial format din una sau mai multe gene.

Dogma centrală a geneticii – informația genetică este în mod obişnuit transmisă de la ADN la ARN şi apoi la proteine.

Dominant – o trăsătură care-i exprimată în indivizii care sunt heterozigoți pentru o anumită genă.

Ecogenetica – ramură a geneticii ce studiază susceptibilitatea genetică la acțiunea agenților fizici, chimici şi infecțioşi din mediu.

Echilibrul Hardy-Weinberg – menținerea constantă a frecvenței alelelor şi a genotipurilor generație după generație într-o populație, în absența forțelor cum ar fi selecția naturală care modifică aceste frecvențe. Dacă cele două alele ale unui locus sunt în echilibrul Hardy-Weinberg, frecvența genotipurilor este de $p^2+2pq+q^2$, unde p şi q sunt frecvențele celor două alele.

Epistazie – interacțiune nonaditivă dintre genele diferiților loci. Efectul unei gene depinde de o altă genă. În raportul dominanță-recesivitate este vorba de o supresie (inhibiție) genică intra-alelică, pe când în epistazie este vorba de represie genică inter-alelică sau mai exact intergenică.

Eugenia – ştiință ce promovează ameliorarea calitativă a eredității unor specii sau rase.

Exon – secvență informațională a ADN transcrisă în ARN_m matur şi translată în proteină.

Exonucleaze – enzime ce clivează catenele de ADN sau ARN la nivelul unor situsuri specifice.

Expansiune – creşterea numărului de repetări a unui codon în diferite boli genetice cum ar fi repetarea codonului CGG în cazul sindromului X-fragil şi care creşte în numărul de repetări de-a lungul mai multor generaţii.

Expresivitate – variaţia expresiei în severitate a unei anumite gene. Un efect genetic singular poate determina manifestări variabile la diferiţi indivizi.

Favism – criză hemolitică în deficienţa G-6-P-D determinată de consumul de bob (Vicia faba).

Fenotip – reprezintă caracteristicile observable şi cuantificabile controlate de o genă şi determinat de interacţiunea genotip-mediu.

Fitness (fitness biologic) – numărul de descendenţi care ajung la vârsta reproducerii. Fitness-ul reprezintă unitatea (ori 100%) dacă numărul descendenţilor este doi indivizi.

Genă – fragment din macromolecula de ADN ce ocupă un locus specific în cromozom şi codifică sinteza unei catene polipeptidice. Sunt incluse şi secvenţele ADN ce reglează transcripţia cât şi tipurile de ARN şi histone.

Genom – totalitatea genelor dintr-un set haploid de cromozomi. Genomul uman conţine aproximativ 3 miliarde pb ADN.

Genotip – constituţia genetică a unei persoane sau structura genetică a unui locus.

Haploid – starea în care celula conţine un singur set de cromozomi, aşa cum este normal să fie în gameţi (spermatozoizi, ovule).

Hemizigot – existenţa unui singur set de gene X-linkate la sexul masculin.

Heritabilitatea – proporţia diferenţelor fenotipice dintre indivizi care pot fi atribuite diferenţelor genetice într-o anumită populaţie. Heritabilitatea în sens larg implică toate sursele aditive şi nonaditive a varianţei genetice, în timp ce heritabilitatea în sens îngust este limitată la varianţa genetică aditivă.

Heterozigot (purtător) – persoană ce posedă două alele diferite pe acelaşi locus de pe cromozomii omologi.

Homozigot – genotip ce reuneşte alele identice într-un locus dat de pe ambii cromozomi omologi.

Incest – căsătorie între rudele de gradul I (părinţi-copii, frate-soră).

Introni- secvenţe ADN din gene care sunt transcrise în pre-ARN_m dar îndepărtaţi din ARN_m-matur, înainte de procesul de translaţie.

Kilobază (Kb) – unitate de lungime formată din 1000 pb ADN sau ARN.

Ligază – enzimă care uneşte moleculele de ADN.

Linkage – asocierea a două sau mai multe gene nealele, mai precis locii, aflaţi în strânsă proximitate pe un cromozom în aşa fel încât se transmite ca o singură unitate, dacă nu intervine fenomenul de crossing-over.

Locus (plural = loci) – locul, amplasamentul pe care îl ocupă o anumită genă pe un cromozom.

Lyonizare – procesul de inactivare randomizată, în interfază a unuia din cei doi cromozomi X ai femeii.

Malformaţie – defect structural primar al unui organ sau a unei părţi dintr-un organ rezultat al dezvoltării anormale

Markeri ADN – un polimorfism al ADN-ului însăşi cum ar fi polimorfismul lungimii fragmentelor de restricţie (RFLP) şi polimorfismul secvenţelor simple repetate (SSR) ca de exemplu repetarea secvenţei CA de 14 ori, de 15 ori sau de 16 ori existând astfel 3 alele pentru un anumit SSR.

Megabază – unitate de lungime formată din 1 milion perechi de baze.

Mutaţie – modificarea ereditară în secvenţele de baze ale ADN. Mutaţiile gameţilor sunt ereditare, cele a celulelor somatice nu sunt ereditare.

Mutagen – agent ecologic ce determină o creştere semnificativă a ratei mutaţiilor.

Mutaţie punctiformă – modificarea unei singure perechi de nucleotide din structura unei gene.

Panmixie – căsătorie nedirijată, “la întâmplare”.

Penetrația genei – proporția din totalul persoanelor heterozigote pentru o genă dominantă care exprimă caracterul determinat de această genă.

Pleiotropie – genă care determină efecte fenotipice multiple.

Polimorfism – un locus cu două sau mai multe alele. Din latină pentru "forme multiple".

Proband – cazul index de la care începe ancheta familială.

Promotor – secvență de ADN ce include: secvența consens (GGGCGGG), cutia TATA şi cutia CAT. Este format din 100-300 pb localizate în regiunea 5' în fața secvențelor codificatoare din majoritatea genelor structurale şi controlează expresia genică.

QTL (loci ai trăsăturilor cantitative) – gene cu efecte variabile într-un sistem de gene multiple care contribuie la variații cantitative continue în fenotip.

Recesiv – caracter care se exprimă fenotipic numai dacă genele ce îl controlează se află în stare homozigotă.

Recombinare – în timpul diviziunii meiotice, cromozomii omologi schimbă segmente cromatidice în procesul numit crossing over.

Revers-transcriptaza – enzimă ce catalizează sinteza ADN_c de pe matriță ARN_m.

Screening – identificarea în populație a persoanelor cu o anumită maladie genetică sau a vectorilor (purtătorilor).

Segregare – separarea în timpul meiozei a perechilor de cromozomi, în aşa fel încât fiecare gamet să conțină o singură genă dintr-un cuplu de gene alele.

Sindrom – grup de anomalii cu o cauză comună: o singură mutație genetică, o aberație cromozomială sau factori teratogeni.

Splicing – eliminarea intronilor şi legarea exonilor din ARN_m-precursor şi formarea ARN_m-matur.

Telomere – extremitățile brațelor cromozomiale.

Teratogen – un agent ce cauzează, în timpul dezvoltării embrionare şi fetale, anomalii congenitale.

Terminator – secvență de nucleotide din ADN ce codifică sfârşitul transcripției şi translației ARN_m.

Vector – un plasmid, fag sau cosmid în care este înserată o secvență de ADN pentru a fi clonată.

ANEXA A3

Calendarul sintetic al disciplinei

Activitate desfăşurată	Data	Punctaj
Consultația 1	17-18 noiembrie 2012, Amfiteatrul Mărgineanu	
Consultația 2	12-13 ianuarie 2012, Amfiteatrul Zorgo	
Proiect de semestru	ianuarie 2012	3 puncte
Examen	**---**	7 puncte

ANEXA A4

Scurtă biografie a titularului de curs

Andrei C. Miu este Licențiat în Psihologie (Universitatea Babeş-Bolyai), Master în Medicină moleculară şi Neuroştiințe (Universitatea de Medicină şi Farmacie Iuliu Haţieganu) şi Doctor în Psihologie (Universitatea Babeş-Bolyai). Conduce Laboratorul de Neuroştiințe Cognitive de la Catedra de Psihologie a Universității Babeş-Bolyai din Cluj-Napoca, cu o intensă activitate de cercetare în domeniul neuroştiințelor cognitive, afective şi clinice. Este Vicepreşedintele Societății Naționale de Neuroştiințe din România. Membru în numeroase alte asociații profesionale de neuroştiințe şi psihologie, precum şi comitete editoriale ale unor reviste ştiințifice internaționale de prestigiu. Autor a peste 50 de articole de cercetare, citate în sute de studii, capitole, tratate şi rapoarte guvernamentale din toată lumea. Pentru mai multe detalii, vizitați: **www.cognitive-neuroscience.ro** şi **www.psychology.ro**.